

5

10

15

Verfahren zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels

20 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels, das zur Behandlung von chronischen Entzündungen geeignet ist.

Hintergrund der Erfindung

Chronische Entzündungen stellen einen zunehmend großen medizinischen Problemkreis mit hohem sozio-ökonomischen Impakt dar. Hierzu zählen insbesondere folgende Erkrankungsgruppen:

- 5 - Autoimmunerkrankungen und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Manifestationen an u.a. Haut, Lunge, Niere, Gefäßsystem, Nervensystem, Bindegewebe, Bewegungsapparat, endokrinem System)
 - Allergische Soforttypreaktionen und Asthma
 - Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
- 10 - Arteriosklerose
 - Psoriasis und Kontaktekzem
 - Chronische Abstoßungsreaktionen nach Organ-, Knochenmarktransplantation

Viele dieser Erkrankungen zeigen in den letzten Dekaden eine ansteigende Prävalenz nicht nur in den Industrienationen, sondern zum Teil weltweit. So leiden in Europa, Nordamerika, Japan und Australien mittlerweile über 20% der Bevölkerung an allergischen Erkrankungen und Asthma. Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen sind zurzeit die fünft-häufigste Todesursache weltweit und werden nach Berechnungen der WHO im Jahre 2020 die dritt-häufigste Todesursache darstellen. Arteriosklerose mit den Folgeerkrankungen Herzinfarkt, Schlaganfall und peripherer arterielle Verschlusskrankheit nehmen in der Morbiditäts- und Mortalitätsstatistik weltweit eine führende Position ein. Psoriasis und Kontaktekzem sind zusammen mit der Neurodermitis die häufigsten chronischen Entzündungserkrankungen an der Haut überhaupt.

25 Aufgrund von bis heute nur unzureichend verstandenen Wechselwirkungen zwischen Umweltfaktoren und einer genetischen Disposition kommt es zu nachhaltigen Fehlregulationen des Immunsystems. Hierbei lassen sich für diese unterschiedlichen Erkrankungen folgende gemeinsame Prinzipien feststellen:

(A) Es kommt zur Entwicklung einer überschießenden Immunantwort gegen normalerweise für den Menschen harmlose Antigene. Diese Antigene können Bestandteile der Umwelt sein (z. B. Allergene, wie Pollen, Tierhaare, Nahrungsmittel, Milben, chemische Substanzen wie Konservierungsstoffe, Farbstoffe, Reinigungsmittel). In diesen Fällen entwickelt sich bei den Pati-

enten eine allergische Reaktion. Im Falle von z.B. Aktiv- und Passiv-Zigarettenrauchern kommt es zu chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD). Andererseits kann das Immunsystem aber auch gegen Komponenten des eigenen Organismus reagieren, diese als fremd erkennen und eine Entzündungsreaktion dagegen in Gang setzen. In diesen Fällen entwickelt sich eine Autoimmunerkrankung. In jedem Falle werden harmlose, nicht-toxische Antigene fälschlicherweise als fremd bzw. gefährlich erkannt und eine unangemessene Entzündungsreaktion in Gang gesetzt.

5 **(B)** Die Erkrankungen verlaufen in Phasen zu denen die Initiation, Progression, also Fortschreiten der Entzündungsreaktion, und die damit assoziierte Destruktion und der Umbau mit Verlust von Organ-Funktionalität (sogenanntes Remodeling) zählen.

10 **(C)** Die Erkrankungen zeigen Patienten-spezifische sub-phänotypische Ausprägungsmerkmale.

15 **(D)** An der Initiation, Aufrechterhaltung und den Destruktions- und Umbauprozessen sind Komponenten der angeborenen und erworbenen Immunität nachhaltig beteiligt. Unter dem Einfluss der angeborenen Immunität (wichtige Komponenten: Antigen-präsentierende-Zellen mit ihren diversen Populationen und das Komplementsystem) kommt es zu Aktivierung und Differenzierung der Zellen des adaptiven Immunsystems (wichtige Komponenten: T- und B-Lymphozyten). Die T-Zellen übernehmen zentrale Funktionen im weiteren Verlauf indem sie in hoch-spezialisierte Effektoren differenzieren. Hierbei aktivieren und erwerben sie bestimmte Effektormechanismen, zu denen insbesondere folgende Funktionen zählen: Antikörperproduktion, Kontrolle der Funktionalität von Effektorzellen des Immunsystems (wie z. B. neutrophile-, basophile-, eosinophile Granulozyten), Rückkopplung auf Funktionen des angeborenen Immunsystems, Beeinflussung der Funktionalität von nicht-hämatopoetischen Zellen wie z. B. Epithel, Endothel, Bindegewebe, Knochen und Knorpel und vor allem neuronale Zellen. Hier kommt 20 es zu einer besonderen Wechselwirkung zwischen Immun- und Nervensystem, aus dem sich das Konzept der Neuro-immunologischen Interaktion bei 25 chronischen Entzündungen entwickelt hat.

20 30

Aufgrund der Komplexität und Vielschichtigkeit der Krankheitsbilder, die mit chronischen Entzündungen einhergehen, müssen an ein optimales Arzneimittel zur Behandlung der Krankheiten folgende Anforderungen gestellt werden:

- (1) Erkrankungen manifestieren sich in Patienten-spezifischen (Sub-)Phänotypen. Arzneimittel müssen daher eine hohe Patienten- bzw. Fallspezifität aufweisen.
- (2) Erkrankungen verlaufen in Stadien und Phasen. Arzneimittel müssen daher eine Stadien- bzw. Phasenspezifität besitzen.
- (3) Die Erkrankungen werden von unterschiedlich spezialisierten Zellen reguliert. Die Arzneimittel müssen daher eine Zell-spezifische Intervention bewirken.
- (4) Die Erkrankungen manifestieren sich an unterschiedlichen Organen und Kompartimenten. Die Arzneimittel müssen daher eine Kompartiment- bzw. Organ-Spezifität besitzen.
- (5) Arzneimittel müssen für eine Langzeittherapie geeignet sein. So müssen Reaktionen des Immunsystems gegen die Arzneimittel verhindert werden.
- (6) Das Nebenwirkungsprofil der Arzneimittel muss in medizinischer und ethischer Relation zu Schweregrad, Prognose und Verlauf der Erkrankungen in einem akzeptablen Verhältnis stehen.

Keine der heute verfügbaren, etablierten Therapien gegen chronische Entzündungen erfüllt diese Kriterien optimal. Bekannt sind aus der DE 695 11 245 T2 die Behandlung mit Immunglobulin A und aus der DE 695 18 667 T2 die Hemmung der Phospholipase A₂ (PLA₂) und /oder Coenzym-A-unabhängigen Transacylase (CoA-IT). Im Mittelpunkt der heute etablierten Therapiekonzepte stehen für diese Erkrankung die unspezifische anti-inflammatoryische Therapie, sowie die Immunsuppression. So sind viele der eingesetzten unspezifischen anti-inflammatoryisch wirkenden Substanzen wie Ibuprofen, Acetylsalicylsäure und Paracetamol entweder nicht wirksam genug oder mit einer hohen Rate unerwünschter Nebenwirkungen behaftet. Steroide haben dagegen zwar eine höhere Wirkungspotenz, sind aber ihrerseits mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Hypertonus, Diabetes und Osteoporose behaftet. Immunsuppressive Medikamente der neueren Generation wie z. B. Cyclosporin und Tacrolimus zeigen Hepato- und Nephrotoxizität.

Diese Situation hat zur Suche und klinischen Erprobung einer Vielzahl von neuen Molekülen geführt, die spezifischer in die immunologischen und zellbiologischen Fehlregulationen eingreifen sollen. Hierzu zählen Zytokine, Zytokin-Rezeptoren und Anti-Zytokine. Probleme, die mit diesen neueren therapeutischen

- 5 Einsätzen verbunden sind, schließen mangelnde Zell- und Organ-Spezifität, Entwicklung von unerwünschten Immunreaktionen gegen diese Moleküle, sowie eine mangelnde Wirksamkeit bei verschiedenen Phänotypen ein.

Es wird in neuerer Zeit versucht, eine neue Klasse katalytischer Moleküle, die so-

- 10 genannten "DNAzyme" (Santoro, 1997) als therapeutische Agenzien zur Inaktivierung von Genen einzusetzen, deren Expression Krankheiten verursacht. DNAzyme sind Einzelstrang-Moleküle, die prinzipiell an komplementäre Bereiche der RNA binden können und diese durch Spaltung inaktivieren. Der spezifische Einsatz von DNAzymen als therapeutische Agenzien setzt allerdings voraus, dass die
- 15 krankheitsverursachenden Gene und deren mRNA genauestens bekannt sind.

Dies ist bislang nur bei wenigen Erkrankungen der Fall.

Das in der WO 01/11023A1 beschriebene DNAzym bindet RelA (p65) mRNA und ist damit gegen den Transkriptionsfaktor NF-κB gerichtet, in der WO 00/42173 ist

- 20 ein EGR-1 mRNA bindendes DNAzym offenbart. Die WO99/50452 offenbart ein 10-23 DNAzym, das in einem diagnostischen Verfahren zum Auffinden von Nukleinsäure-Mutationen verwendet werden kann.

Keine der derzeit bekannten Antisense-Moleküle und DNAzyme können zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von chronischen Entzündungen in

- 25 Patienten verwendet werden.

Aufgabe der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Zell- und/oder Gewebe- und/oder

- 30 Krankheitsphasen-spezifische Arzneimittel bereitzustellen, die zur funktionellen Inaktivierung von Ribonukleinsäure-Molekülen von Transkriptionsfaktoren und Faktoren der Signaltransduktionswege, deren Expression an der Entstehung von chronischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen beteiligt ist,

führen und die zur Behandlung von chronischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen geeignet sind, wobei die geschilderten Nachteile im Stand der Technik beseitigt werden.

Darüber hinaus ist es Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung Zell-
5 und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischer Arzneimittel bereitzu-
stellen, das Ribonukleinsäure-Moleküle von Transkriptionsfaktoren und von Fakto-
ren der Signaltransduktionswege, deren Expression an der Entstehung von chro-
nischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen beteiligt ist, identifi-
fiziert und sie in Zielzellen funktionell inaktiviert.

10

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren gemäß Anspruch 1 und
einem Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 16 bis 18 unter Einsatz spezifischer
DNAzyme gemäß den Ansprüchen 10 bis 15 gelöst.

Der Vorteil der Erfindung besteht in einer funktionellen Inaktivierung von Ribonuk-
15 leinsäure-Molekülen von Transkriptionsfaktoren und Faktoren der Signaltransduk-
tionswege zur Differenzierung und/oder Expression von Zytokinen, die an der Ent-
stehung der chronischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen
beteiligt sind, mittels spezifischer DNAzyme und/oder siRNA. Diese Strategie
zeichnet sich gegenüber konventionellen, aber auch gentherapeutischen Ansät-
20 zen durch höchste Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-Spezifität
und -Selektivität, hohe Stabilität der Moleküle und eine vernachlässigbare Antige-
nität aus. Es werden optimale Voraussetzungen für eine maßgeschneiderte Lang-
zeittherapie bei Patienten mit chronischen Entzündungserkrankungen geschaffen.

25 Weitere Details und Vorzüge der vorliegenden Erfindung werden aus der folgen-
den Figur und der Beschreibung ersichtlich. Dabei zeigt:

Fig. 1: schematische Darstellung der Signaltransduktion bei der Differenzierung
von CD4⁺ Zellen zu TH1- bzw. TH2-Zell (modifiziert nach Ho I.C. und
30 Glimcher L.H., Cell 2002; 109: S109-S120).

Fig. 2: Nukleotidsequenz der katalytischen Domäne des 10-23 DNAzym und
Bindung an eine Ziel RNA mittels Watson-Crick Paarung. (R = A oder G;

Y = U oder C, N = A, G, U oder G). Der Pfeil zeigt die Spaltstelle in der Ziel mRNA.

Fig. 3: Pool an spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen nach Schritt b) im besonderen die DNAzyme hgd 1 bis hgd 70 gegen GATA-3 und ihre Nucleotidsequenzen (A=Adenin, G=Guanin, C=Cytosin, T=Thymin). Großgeschriebene Nukleotide markieren eine rechte und linke Substratbindungsdomäne, kleingeschriebene Nukleotide markieren die zentrale katalytische Domäne des 10-23 DNAzym.

Fig. 4: Nukleotidsequenzen humaner GATA-3-Gene im Alignment
Sequenz 1: Humanes GATA-3 aus Datenbank Nr.: XM_043124.
Sequenz 2: Humanes GATA-3 aus Datenbank Nr.: X58072.
Sequenz 3: Humanes GATA-3 (sequenziert aus Plasmid pCR2.1).
Divergente Basen sind grau unterlegt, Primerlokalisierungen für die Klönerung von GATA-3 sind unterstrichen. Die Lokalisation des DNAzymes hgd40 ist mit fett geschriebenen Buchstaben, die gleichzeitig grau unterlegt und unterstrichen sind, verdeutlicht.
(A=Adenin, G=Guanin, C=Cytosin, T=Thymin)

Fig. 4 A: Nukleotidsequenz 3 des humanen GATA-3-Gen aus Figur 4, darin eingezzeichnet (grau hinterlegt) jeweils die Nukleotidpaare GT und AT, zwischen denen weitere DNAzyme-Schnittstellen liegen.

Fig. 5: Gelelektrophorese zeigt die Spaltung einer Ziel-mRNA (hier GATA-3 mRNA) mit spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen nach Schritt b), hier nicht modifizierte DNAzyme [hgd11 (Spur 2), hgd13 (Spur 4), hgd17 (Spur 6), hgd40 (Spur 8)] und modifizierten DNAzymen [hgd11-M (Spur 3), hgd13-M (Spur 5), hgd17-M (Spur 7), hgd40-M (Spur 9)]. M bezeichnet die modifizierten DNAzyme. Nicht modifizierte (0,25 µM) oder modifizierte DNAzyme (0,25 µM) werden eine Stunde bei 37°C mit in vitro transkribierter GATA-3 mRNA (0,025 µM) in einem Volumen von 10 µl mit folgender Reaktionszusammensetzung inkubiert: 50 mM Tris pH 7,4, 150 mM NaCl, 10 mM MgCl₂. Anschließend werden die Produkte gel-elektrophoretisch aufgetrennt. Spur 1 enthält als Kontrolle mRNA ohne DNAzyme-Zugabe. Mitgeführter Längenstandard (nicht dargestellt) zeigt Bandengrößen von 1000 bp, 2000 bp und 3000 bp. Pfeile zeigen auf S,

die Bande mit dem Substrat (hier GATA-3-mRNA) und die Spaltprodukte P1 und P2.

Fig. 6: Immunblot mit der Reaktion von spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen in Zellen. Jurkat E6.1 Zellen werden mittels Lipofektion mit spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen, hier DNAzyme [hgd11-M (Spur 4), hgd13-M (Spur 5), hgd17-M (Spur 6), hgd40-M (Spur 7)] transfiziert. Als Kontrollen werden nicht behandelte Zellen (Spur 1), nur mit Transfektionsmedium (Spur 2) behandelte Zellen, beziehungsweise mit DNAzymen (hgd11-M) ohne Transfektionsmedium (Spur 3) behandelte Zellen eingesetzt. Nach 48h Inkubation werden die solubilisierten Proteine mittels SDS-PAGE aufgetrennt und GATA-3 (A) durch Immunblot mit spezifischen Antikörpern detektiert. (Spur 4 enthält Zellen mit hgd11-M, Spur 5 enthält Zellen mit hgd13-M, Spur 6 enthält Zellen mit hgd17-M, Spur 7 enthält Zellen mit hgd40-M.) Zur Kontrolle auf gleiche Proteinmengen pro Spur wird auf der gleichen Blot-Membran eine Immunfärbung mit β -Aktin (B) durchgeführt. Mitgeführter Längenstandart (nicht dargestellt) zeigt Bandengrößen von 63,8 kDa, 49,5 kDa und 37,4 kDa.

Fig. 7: Pool an spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen nach Schritt b) im besonderen die DNAzyme td 1 bis td 70 gegen T-bet und ihre Nukleotidsequenzen (A=Adenin, G=Guanin, C=Cytosin, T=Thymin)

Fig. 8: Nukleotidsequenzen humaner T-bet-Gene im Alignment
Sequenz 1: Humanes T-bet aus Datenbank Nr.: NM_013351.
Sequenz 2: Humanes T-bet (sequenziert aus pBluescript-SK).
Divergente Basen sind grau unterlegt, Primerlokalisierungen für die Klönerung von T-bet sind unterstrichen. Die Primerlokalisierungen für die relative Quantifizierung im LightCycler sind umrandet. Die Lokalisation der DNAzyme td54 und td69 ist gleichzeitig grau unterlegt und unterstrichen, td70 ist zudem in fettgeschriebenen Buchstaben hervorgehoben.
(A=Adenin, G=Guanin, C=Cytosin, T=Thymin)

Fig. 8 A: Nukleotidsequenz 1 des humanen T-bet-Gen aus Figur 8, darin als graue Hinterlegung eingezeichnet jeweils die Nukleotidpaare GT und AT, zwischen denen weitere DNAzyme-Schnittstellen liegen.

Fig. 9: Gelelektrophorese zeigt die Spaltung einer Ziel-mRNA (hier T-bet mRNA) mit spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen nach Schritt b), hier modifizierte DNAzyme [(td54m (Spur 3), td69m (Spur 4) und td70m (Spur 5)]. Die modifizierten DNAzyme (0,25 µM) werden 30 min bei 37°C mit in vitro transkribierter T-bet mRNA (0,025 µM) in einem Volumen von 10 µl mit folgender Reaktionszusammensetzung inkubiert: 50 mM Tris pH 7,4, 150 mM NaCl, 10 mM MgCl₂. Anschließend werden die Produkte gelelektrophoretisch aufgetrennt. Spur M enthält mitgeführten Längenstandard 3000 Basen und 2000 Basen, Spur 2 enthält als Kontrolle mRNA ohne DNAzym-Zugabe. Pfeil A zeigt auf die Bande mit Substrat (hier T-bet-mRNA), Pfeil B auf das größere Spaltprodukt. Das zweite Spaltprodukt ist kleiner und in dieser Abbildung nicht mehr sichtbar.

Fig. 10: Quantifizierung von T-bet- und GAPDH-mRNA Mengen im LightCycler aus, mit DNAzymen td54 (A), td69 (B) und td70 (C) behandelten Zellen. Jurkat E6.1 Zellen werden zweimal in 24h Abstand entweder mit den T-bet-spezifischen DNAzymen td54 (A), td69 (B) und td70 (C) oder mit Nonsense-DNAzym als Kontrolle (nicht dargestellt) transfiziert. Anschließend wird RNA gereinigt, eine reverse Transkription durchgeführt und die gewonnene DNA im LightCycler eingesetzt. Als interner Standard dient GAPDH (gestrichelte Kurven). Gezeigt sind jeweils 4-fach Bestimmungen von mit T-bet-spezifischen DNAzymen oder Nonsense-DNAzym behandelten Zellen. Durchgezogene Kurven zeigen die Menge an T-bet in den mit T-bet-spezifischen DNAzymen behandelten Zellen, gepunkte Linien zeigen die Menge an T-bet in den mit Nonsense-DNAzyme behandelten Zellen.

Fig. 11: Diagramm der relativen Quantifizierung von T-bet-mRNA in Jurkat E6.1 Zellen. Jurkat E6.1 Zellen werden mit den T-bet-spezifischen DNAzymen td54, td69 und td70 zwei mal transfiziert und nach 48h wird RNA isoliert. Nach einer reversen Transkription wird die mRNA-Menge mittels LightCycler bestimmt. Als Kontrolle dient Nonsense-DNAzym. Die relative Quantifizierung von T-bet- und GAPDH-mRNA erfolgt nach Anleitung [beschrieben im User Bulletin #2 (ABI Prism 7700 Sequence detection System]

User Bulletin #2 (2001). Relative quantification of gene expression.

[Http://docs.appliedbiosystems.com/pebiodevdocs/04303859.pdf](http://docs.appliedbiosystems.com/pebiodevdocs/04303859.pdf)].

Dabei werden die Menge an T-bet-mRNA aus dem Kontrollversuch mit Nonsense-DNAzym gleich 100% gesetzt.

5

Figur 1 zeigt in einer nach Ho I.C. und Glimcher L.H. (Cell 2002; 109: S109- S120) modifizierten schematischen Darstellung die Zusammenhänge der Signaltransduktion bei der Differenzierung von CD4⁺ Zellen zu TH1- bzw. TH2-Zell.

Die Stimulation über den T-Zellrezeptor durch den entsprechenden Peptid-MHC-Komplex induziert die klonale Expansion und programmierte Differenzierung von CD4⁺ T-Lymphozyten zu T-Helfer (TH)1- oder TH2-Zellen. Die Unterscheidung dieser beiden Subtypen erfolgt aufgrund ihrer Zytokin-Profile. TH1-Zellen produzieren Interferon-γ (INFγ), Interleukin 2 (IL-2) und Tumor-Nekrose-Faktor-β, wohingegen TH2-Zellen IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13 sezernieren. Bakterielle und virale Infektionen induzieren eine Immunantwort, die von TH1-Zellen dominiert wird. Auf der anderen Seite regulieren TH2-Zellen die IgE Produktion gegen Parasiten. Dabei besteht zwischen TH1- und TH2-Zellen ein Gleichgewicht. Die Zerstörung dieses Gleichgewichtes verursacht Krankheiten, so ist eine überschießende TH1-Zellenantwort assoziiert mit Autoimmunerkrankungen, während allergischen Erkrankungen eine verstärkte TH2-Zellantwort zugrunde liegt.

Es ist bekannt, dass TH1-Zytokine in die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wie z.B. Autoimmunuveitis, experimentelle allergische Enzephalomyelitis, Typ 1 Diabetes mellitus oder Morbus Crohn involviert sind, während TH2-Zytokine (IL-4, IL-5, IL-13 bzw. IL-9) an der Entstehung von chronisch entzündlichen Atemwegserkrankungen wie z.B. Atemwegseosinophilie, Mukus-Hypersekretion und Atemwegs-Hyperreagibilität beteiligt sind. Grundlage dieser Erkrankungen sind pathophysiologische Veränderungen während der Produktion von charakteristischen Zytokinen durch antigenspezifische TH-Zellen. So zeigen transgene Mäuse, die in den Atemwegsepithelien die TH2-Zytokine IL-4, IL-5, IL-13 bzw. IL-9 konstitutiv überexprimieren, typische allergische Entzündungsreaktionen. TH2-Zell-Subpopulationen in der Lunge und den Atemwegen rufen in TH2-Zellen im Tiermodell die charakteristischen Symptome des Asthma bronchiale hervor.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass zur Zell- und/oder Gewebe-spezifischen Behandlung von chronischen Entzündungen und/oder Autoimmunerkrankungen Transkriptionsfaktoren und Faktoren der Signaltransduktionswege zur Differenzierung und/oder Expression von Zytokinen, die an der Entstehung der

5 chronischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen beteiligt sind wie z.B.: der TH1-Zell-spezifische Transkriptionsfaktor T-bet und der TH2-Zell-spezifische Transkriptionsfaktor GATA-3 in idealer Weise geeignet sind.

Der TH1-Zell-spezifische Transkriptionsfaktor T-bet ist vor allem für die Differenzierung von naiven CD⁺ T-Zellen zu TH1-Zellen verantwortlich. Seine Expression wird über die Signaltransduktionswege des T-Zell Rezeptors (TZR) und über INF γ -Rezeptor/STAT1 kontrolliert. T-bet transaktiviert das endogene INF γ -Gen und induziert die INF γ Produktion. Darüber hinaus induziert er die Hochregulation der Protein-Expression von IL-12R β 2 Ketten und führt zum Chromatin-Remodeling

10 von individuellen INF γ Allelen. Die in vivo Funktion von T-bet wird in Knock-Out-Mäusen (T-bet^{-/-}) bestätigt. Obwohl T-bet defiziente Mäuse eine normale Lymphozyten Entwicklung aufweisen, produzieren CD4⁺ T-Zellen aus diesen Mäusen kein INF γ , weder auf die Stimulation mit anti-CD3/CD28 noch mit PMA/Ionomycin. T-bet defiziente Mäuse zeigen keine Immunantwort auf eine *L. major* Infektion, die

15 20 Menge an TH2-Zytokinen ist erhöht.

Bekannt ist die Funktion von T-bet in mucosalen T-Zellen bei der Entstehung von entzündlichen Darmerkrankungen. Untersuchungen im Tiermodell zeigen eine Verschlimmerung der Colitis in rekonstituierten SCID (Severe Combined Immuno-deficiency) Mäusen nach retroviraler Transduktion von T-bet in CD4⁺CD26L⁺ T-Zellen, umgekehrt führt der Transfer von T-bet defizienten T-Zellen zu keiner Colitis -Induktion.

Der Transkriptionsfaktor T-bet induziert spezifisch die Entwicklung von TH1-Zellen und kontrolliert die INF γ -Produktion in diesen Zellen. Durch die Inhibition von T-bet wird die Balance zwischen TH1- und TH2-Zellen zugunsten von TH2-Zellen

25 30 verschoben.

Der TH2-Zell-spezifische Transkriptionsfaktor GATA-3 ist vor allem für die Differenzierung von naiven CD4⁺ T-Zellen zu TH2-Zellen verantwortlich.

Die TH2-Zelldifferenzierung wird dabei hauptsächlich durch zwei Signalübertragungswege, den T-Zell Rezeptor- (TZR) und den IL-4 Rezeptor-Weg, gesteuert. Vom TZR weitergeleitete Signale aktivieren sowohl die TH2 zellspezifischen Transkriptionsfaktoren c-Maf und GATA-3 als auch die Transkriptionsfaktoren

- 5 NFAT und AP-1. Die Aktivierung des IL-4 Rezeptors führt zur Bindung von STAT6 an die zytoplasmatische Domäne des IL-4 Rezeptors, wo er von Jak1- und Jak3-Kinasen phosphoryliert wird. Die Phosphorylierung ihrerseits führt zur Dimerisierung und Translokation von STAT6 in den Nukleus, wo STAT6 die Transkription von GATA-3 und anderen Genen aktiviert.
- 10 GATA-3 ist ein Zinkfinger-Transkriptionsfaktor, der nach „Representational-Difference-Analysis“ (RDA) und Studien an transkriptioneller Regulation von IL-5 ausschließlich in maturen TH2-Zellen exprimiert wird, nicht in TH1-Zellen. Weitere Transkriptionsfaktoren, die eine Rolle bei der Differenzierung zu TH1- beziehungsweise TH2-Zellen spielen und an der Entstehung der chronischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen beteiligt sind weisen eine Expression auf, die sich in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle unterscheidet und werden erfindungsgemäß ebenfalls zum Design von spezifischen DNAzymen und/oder siRNA für den therapeutischen Einsatz bei chronisch entzündlichen Erkrankungen eingesetzt:
- 15 • STAT4, STAT5a und STAT1 (signal transducer and activator of transcription)
- 20 • c-Rel
- CREB2 (cAMP response element-binding protein 2)
- ATF-2, ATF-2
- 25 • Hlx
- IRF-1 (interferon regulatory factor-1)
- c-Maf
- NFAT (Nuclear factor of activated T cells)
- NIP45 (NF-AT interacting protein 45)
- 30 • AP1 (Activator Protein 1)
- Mel-18
- SKAT-2 (SCAN box, KRAB domain associated with a Th2 phenotype)

- CTLA-4 (Cytolytic T lymphocyte-associated antigen 4)

Weitere Faktoren der Signaltransduktionswege, die zur Differenzierung und/oder Expression von Zytokinen verantwortlich sind und an der Entstehung der chronischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen beteiligt sind, weisen 5 eine Expression auf, die sich in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle unterscheidet und werden erfindungsgemäß ebenfalls zum Design von spezifischen DNAzymen und/oder siRNA für den therapeutischen Einsatz bei chronisch entzündlichen Erkrankungen eingesetzt:

10

- Src kinase
- Tec kinase

Rlk (Txk im Menschen)

Itk

Tec

15

- RIBP (Rlk/Itk-binding protein)
- PLC γ (Phospholipase C γ 1)
- MAP kinase (Mitogen-activated protein kinase)

ERK

20

- JNK
- P38

• MKK (MAP kinase kinase)

MKK1

MKK2

25

- MKK3
- MKK4
- MKK6
- MKK7

• Rac2

30

- GADD45 (Growth arrest and DNA damage gene 45)
 - GADD45 β
 - GADD45 γ

- SOCS (Suppressors of cytokine signalling)
 - CIS (Cytokine-induced SH2 protein)
 - SOCS1
 - SOCS2
 - SOCS3
- JAK (Janus kinase)
 - JAK1
 - JAK3
- NIP45 (NF-AT interacting protein)

10 Erfindungsgemäß wird ein Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifisches Arzneimittel bereitgestellt, das zur Behandlung von chronischen Ent-zündungen geeignet ist.

Das Arzneimittel greift bevorzugt an den Interventionspunkten der den chrono-nischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen zugrunde liegenden komplexen Kaskade der immunologischen und zellbiologischen Fehlregulationen an. Besonders bevorzugt sind dies Interventionspunkte der Regulation der Diffe-renzierung der beteiligten Transkriptionsfaktoren, wie beispielsweise der TH2-Zell-spezifische Transkriptionsfaktor GATA-3 oder der TH1-Zell-spezifische Transkrip-tionsfaktor T-bet. Der erzielte therapeutische Effekt besteht in einer funktionellen Inaktivierung von mRNA-Molekülen mittels spezifischer DNAzyme und/oder siR-NA. Diese Strategie bietet eine Reihe von Vorteilen gegenüber konventionellen, aber auch gentherapeutischen Ansätzen: höchste Spezifität und Selektivität, hohe Stabilität der Moleküle und eine vernachlässigbare Antigenität. Es werden optimale Voraussetzungen geschaffen für eine maßgeschneiderte Langzeittherapie bei Patienten mit chronischen Entzündungserkrankungen.

Erfindungsgemäß wird ein Verfahren zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels bereitgestellt, dass folgende Schritte umfasst:

- a) Identifikation von Ribonukleinsäure-Molekülen, deren Expression sich in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle unterscheidet
- 5 b) Design von spezifischen Ribonukleinsäure-Molekülen, die an Ribonukleinsäure-Moleküle aus Schritt a) binden und sie funktionell inaktivieren
- c) Einbringen der spezifischen Ribonukleinsäure-Moleküle aus Schritt b) in Zielzellen
- 10 d) Formulierung der spezifischen Ribonukleinsäure-Molekülen aus Schritt b) und/oder einer Zielzelle aus Schritt c) in einem Arzneimittel

Der Begriff „Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifisch“ bedeutet im Sinne der vorliegenden Erfindung, dass das mittels des erfindungsge-
15 mäßen Verfahrens hergestellte Arzneimittel im wesentlichen nur bei einer be-
stimmten Art von Zellen (Zielzelle) und/oder in bestimmten Geweben oder Orga-
nen und/oder in bestimmten Phasen der Erkrankung wirksam ist, und einen ver-
nachlässigbaren Einfluss auf andere Zellen (Kontrollzellen), Gewebe oder Organe
besitzt. Vorzugsweise ist das Arzneimittel bei mindestens 2/3 der Zielzellen wirk-
20 sam. Stärker bevorzugt bei mindestens 80% und am meisten bevorzugt bei min-
destens 98% der Zielzellen. Es ist außerdem bevorzugt, dass das Arzneimittel bei
höchstens 10% der Kontrollzellen wirksam ist, stärker bevorzugt bei höchstens 5%
und am meisten bevorzugt bei < 1% der Kontrollzellen.

- 25 Der Begriff „Identifikation von Ribonukleinsäure-Molekülen, deren Expression sich in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle unterscheidet“ umfasst in der vorliegenden Erfindung folgende Punkte:
 - i) Zielzellen sind Zellen in Geweben und Organen, die bekannterweise zur Entste-
hung einer Krankheit führen, dazu beitragen oder diese verstärken, die die Krank-
30 heit aufrecht erhaltenden Prozesse unterhalten, zu ihnen beitragen oder diese ver-
stärken, beziehungsweise die zu Spätfolgen einer Krankheit führen, beitragen o-
der sie verstärken. Dazu zählen beispielsweise Zellen, die bestimmte Transkripti-

onsfaktoren aufweisen, spezifische Hormone, Zytokine und Wachstumsfaktoren sezernieren, oder Zellen mit typischen Oberflächenrezeptoren.

ii) Die Zielzellen können zum Beispiel mittels Technologien isoliert werden, die auf der Bindung spezifischer Antikörper basieren. Hier werden Magnetic Beads, erhältlich von den Firmen Miltenyi (Macs-System), Dynal (DynaBeads) oder BD-Bioscience (iMAG) angewendet. Alternativ erfolgt dies über eine Zellreinigung mittels Fluoreszenz-markierter Antikörper an Zellsorten beispielsweise der Firma Cytomation (MOFLO) oder BD-Bioscience (FACS-Vantage). Die Reinheit der Zielzellen ist bevorzugt bei mindestens 80%, stärker bevorzugt bei mindestens 95% und am meisten bevorzugt bei mindestens 99%.

iii) Verfahren zur Isolierung der RNA sind z.B. in Sambrook and Russell, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 3. Auflage, Cold Spring Harbor Laboratory (2001), New York und Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1998), New York, beschrieben. Außerdem ist es dem Durchschnittsfachmann möglich, kommerziell verfügbare Kits (Silika-Technologie) z.B. das RNeasy Kit von der Firma Qiagen, zur RNA Isolierung zu verwenden. Weiterhin ist es bevorzugt, direkt mRNA aus den Zielzellen durch Verwendung kommerzieller Kits beispielsweise der Firmen Qiagen (Oligotex mRNA Kit), Promega (PolyATract mRNA Isolation System) oder Miltenyi (mRNAAdirect) zu reinigen.

iv) Die Identifizierung von mRNAs, die differentiell unterschiedlich sind, d.h. mRNAs, deren Expression in der Zielzelle gegenüber der Kontrollzelle erhöht ist, erfolgt beispielsweise mit kommerziell erworbenen Genchips (z.B. MWG, CLONTECH) oder mit einem Filter-Hybridisierungsverfahren (z. Bsp. Unigene) nach Herstellerangaben. Alternativ werden differentielle mRNAs durch subtraktive Hybridisierung von cDNA, die zuvor aus der mRNA durch RT-Reaktion entstanden sind, hergestellt. Zu diesen dem Fachmann bekannten Verfahren, zählen beispielsweise die SSH-Methode (Firma Clontech) oder die RDA-Methode. Zu einer ebenfalls bevorzugten Anwendungsform gehört die Kombination von Chiptechnologie und subtraktiver Hybridisierung. Die Identifizierung der differenziell exprimierten Gene erfolgt unter Einsatz der Chiptechnologie mit Hilfe von kommerziell erhältlichen Programmen z.B. mit dem Vector Xpression Programm der Firma InforMax. Beim Einsatz von subtraktiver Hybridisierung erfolgt nach der Isolierung der differentiell exprimierten Gene anhand herkömmlicher, dem Fachmann geläu-

figer Verfahren wie Klonierung und anschließende Sequenzierung (siehe z.B. Sambrook and Russell, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 3. Auflage, Cold Spring Harbor Laboratory (2001), New York und Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1998), New York) ein Sequenzabgleich

5 in einer Datenbank wie z.B. Gene-Bank (www.ncbi.nlm.nih.gov).

Die Expression in der Zielzelle unterscheidet sich im Vergleich zur Expression in einer Kontrollzelle. In einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Expression in der Zielzelle im Vergleich zur Expression in einer Kontrollzelle erhöht, vorzugsweise mindestens um einen Faktor 1,5. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist die Expression in der Zielzelle im Vergleich zur Expression in einer Kontrollzelle um mindestens einen Faktor 5 erhöht, und in einer am meisten bevorzugten Ausführungsform ist die Expression nur in der Zielzelle, jedoch nicht in der Kontrollzelle nachweisbar.

10 15 Der Begriff „Design von Ribonukleinsäure Molekülen, die an Ribonukleinsäure Moleküle aus Schritt a) binden und sie funktionell inaktivieren“ umfasst im Sinne der vorliegenden Erfindung die Verwendung von RNA-inaktivierenden-DNA-Enzymen (DNAzymen) und/oder Small-Interfering-RNA (siRNA), die Ribonukleinsäure Moleküle funktionell inaktivieren.

20 25 Der Begriff DNAzyme umfasst dabei erfindungsgemäß DNA-Moleküle, die die Ziel-Sequenz der Nukleinsäure, sowohl DNA als auch RNA, spezifisch erkennen und spalten.

Ein generelles DNAzyme-Modell stellt das „10-23“-Modell dar. DNAzyme des 10-23-Modells - auch als „10-23 DNAzyme“ bezeichnet - besitzen eine katalytische Domäne von 15 Desoxyribonukleinsäuren, welche von zwei Substratbindungsdomänen flankiert wird. Die Länge der Substratbindungsdomänen ist variabel, sie sind entweder gleich oder unterschiedlich lang. In einer bevorzugten Ausführung, beträgt die Länge der Substratbindungsdomänen zwischen 6 und 14 Nukleotide.

In einer besonders bevorzugten Ausführung sind die Substratbindungsdomänen vollständig komplementär zu der Region, die die Spaltstelle flankiert. Um die Ziel RNA zu binden und sie zu spalten, muss das DNAzyme jedoch nicht unbedingt vollständig komplementär sein. In vitro Untersuchungen zeigen, dass DNAzyme des 10-23 Typs die Ziel mRNA an Purin-Pyrimidin Abfolge-Sequenzen spalten.

Um die DNAzyme in der Behandlung von Krankheiten zu verwenden, ist es bevorzugt, dass die DNAzyme so gut wie möglich gegen Degradation im Körper (im Blut, im intrazellulären Milieu usw.) stabilisiert sind. Eine bevorzugte Ausführung ist die Einführung einer 3'-3'-Inversion an einem oder mehreren Enden des DNA-
5 zymes. Der Begriff 3'-3'-Inversion bezeichnet eine kovalente Phosphatbindung zwischen den 3'-Kohlenstoffen des terminalen Nukleotids und des angrenzenden Nukleotids. Dieser Typ von Bindung steht im Gegensatz zu der normalen Phos-
phatbindung zwischen den 3' und 5' Kohlenstoffen von aufeinander folgenden Nukleotiden. Dementsprechend wird bevorzugt, dass das Nukleotid am 3'-Ende
10 der an das 3'-Ende der katalytischen Domäne angrenzenden Substratbindungs-
domäne invers ist. Zusätzlich zu den Inversionen können die DNAzyme modifizierte Nukleotide oder Nukleotid-Verbindungen enthalten. Modifizierte Nukleotide beinhalten z.B. N3'-P5'-Phosphoramidat Verbindungen, 2'-O-Methyl-
Substitutionen und Peptid-Nukleinsäure-Verbindungen. Ihre Herstellung ist dem
15 Fachmann geläufig.

Obwohl die potentiellen DNAzyme-Schnittstellen ubiquitär vorkommen, sind diese oft durch die sekundäre Struktur der RNA blockiert und somit den DNAzymen unzugänglich. Daher werden aus einem Pool an DNAzymen diejenigen
20 selektiert, deren Schnittstellen frei zugänglich sind. Diese selektierten DNAzyme sind aktiv, spalten die Ziel-mRNA und inaktivieren sie somit funktionell. Die Effizienz der Spaltung der mRNA durch die einzelnen DNAzyme wird entweder durch Einzeltestung jedes DNAzymes oder durch gekoppelte Testung mehrerer DNAzyme in „Multiplex-Assays“ (beschrieben z. B. in Cairns et al., 1999)
25 gezeigt.

Der Begriff siRNA umfasst erfindungsgemäß doppelsträngige, 21-23 Basen lange RNA-Moleküle, die zu einer spezifischen Degradation der komplementären Ziel-
mRNAs sowohl in vitro als auch in vivo führen. Es ist dem Fachmann anhand der
Literatur (z.B. <http://www.mpibpc.gwdg.de/abteilungen/100/105/index.html>) be-
30 kannt, ausgehend von der Ziel-mRNA Sequenz siRNA-Moleküle herzustellen.
Die Wahrscheinlichkeit, dass sich unter drei ausgewählten siRNA-Molekülen min-
destens ein hochaktives (Inhibition der Ziel-RNA um mindestens 80%) befindet
wird in der Literatur mit mindestens 70% angegeben. Es werden aus einem Pool

an siRNA-Molekülen diejenigen selektiert, die zu einer spezifischen Degeneration der komplementären Ziel-mRNA sowohl in vitro als auch in vivo führen.

Der Begriff „Einbringen der spezifischen Ribonukleinsäure Moleküle aus Schritt b) in Zielzellen“ umfasst im Sinne der vorliegenden Erfindung die Transfektion von Vektoren, insbesondere Plasmide, Cosmide, Viren oder Bakteriophagen, die die oben beschriebenen erfindungsgemäßen spezifischen Ribonukleinsäuremoleküle enthalten, in die Zielzellen. Vorzugsweise sind die Vektoren zur Transformation tierischer und humaner Zellen geeignet und erlauben die Integration der erfindungsgemäßen Ribonukleinsäuremoleküle. Verfahren zur Transfektion wie z.B. Lipofektion mittels DMRIE-C der Firma Invitrogen sind dem Fachmann aus der Literatur bekannt. Grundsätzlich sind dafür auch liposomale Vektoren geeignet. Die Zielmoleküle sind Transkriptionsfaktoren, Zellen, die Hormone, Zytokine und Wachstumsfaktoren sezernieren, aber auch Zellen, die auf der Oberfläche der exprimierten Rezeptoren tragen.

Als Kontrollzellen im Sinne der Erfindung werden gesunde Zellen des Zielgewebes, typgleiche Zellen aus anderen Kompartimenten desselben Patienten oder auch aus gesunden Individuen herangezogen.

Die Kultivierung der Zielzelle erfolgt in Nährmedien, die den Bedürfnissen der Zielzelle nach pH-Wert, Temperatur, Salzkonzentration, Antibiotika, Vitaminen, Spurenelementen und Belüftung entsprechend angepasst sind.

Der Begriff Patient bezieht sich gleichermaßen auf Menschen und Wirbeltiere. Damit kann das Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin verwendet werden.

Der Begriff „Formulierung der spezifischen Ribonukleinsäure Moleküle aus Schritt b) oder einer Zielzelle aus Schritt c) in einem Arzneimittel“ umfasst pharmazeutisch akzeptable Kompositionen, die Modifikationen und "Prodrugs" beinhalten, sofern sie nach zuverlässiger medizinischer Beurteilung keine übermäßige Toxizität, Irritationen oder allergische Reaktionen am Patienten auslösen. Der Terminus "Prodrug" bezieht sich auf Verbindungen, die zur Verbesserung der Aufnahme transformiert werden, wie beispielsweise durch Hydrolyse im Blut.

Bevorzugter weise ermöglicht die Formulierung, dass die spezifischen Ribonukleinsäure Moleküle den Patienten in Form einer pharmazeutisch akzeptablen Komposition entweder oral, rektal, parenteral, intravenös, intramuskulär oder subkutan, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intrathekal, intravasculär, lokal

5 (Puder, Salbe oder Tropfen) oder in Sprayform verabreicht werden.

Dosierungsformen für die örtliche Administration des Arzneimittels dieser Erfindung schließen Salben, Puder, Sprays oder Inhalationsmittel ein. Die aktive Komponente wird unter sterilen Bedingungen mit einem physiologisch akzeptablen

10 Trägerstoff und möglichen Preservativen, Puffern oder Treibmitteln, je nach Bedarf, vermischt.

Die Art der Dosierung wird vom behandelnden Arzt entsprechend den klinischen Faktoren bestimmt. Es ist dem Fachmann bekannt, dass die Art der Dosierung von verschiedenen Faktoren wie z.B. Körpergröße, Gewicht, Körperoberfläche,

15 Alter, Geschlecht oder der allgemeinen Gesundheit des Patienten abhängig ist, aber auch von dem speziell zu verreichenden Mittel, der Dauer und Art der Verabreichung und von anderen Medikamenten, die möglicherweise parallel verabreicht werden.

20 Das mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Arzneimittel weist eine hohe Patienten-, Krankheits-, Stadien- bzw. Phasenspezifität auf. Es bewirkt eine Zell-spezifische Intervention und ist spezifisch für Kompartimente und Organe. Es entstehen keine oder nur sehr geringe Reaktionen des Immunsystems gegen das Arzneimittel, und das Nebenwirkungsprofil steht in einem akzeptablen Verhältnis
25 zu Schweregrad, Prognose und Verlauf der Erkrankung.

Das Arzneimittel kann zur Therapie gegen sämtliche Erkrankungsgruppen, die mit chronischen Entzündungen einhergehen, wie z.B. Autoimmunerkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Manifestationen an u. a. Haut, Lunge, Niere, Gefäßsystem, Nervensystem, Bindegewebe, Bewegungsapparat,

30 Endokrinem System), Allergische Soforttypreaktionen und Asthma, Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Arteriosklerose, Psoriasis und Kontakt-ekzem sowie gegen chronische Abstoßungsreaktionen nach Organ- und Knochenmarktransplantation angewendet werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1: GATA-3

- 5 a) Identifikation von Ribonukleinsäure Molekülen, deren Expression in einer Zielzelle sich im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle unterscheidet
 - 10 i) Als Zielzellen werden die für die Entstehung von chronischen Entzündungsreaktionen verantwortlichen naiven CD4⁺ Zellen verwendet.
 - 15 ii) Die CD4⁺ Zielzellen werden über Magnetic Beads (Firma Miltenyi (Macs-System) Dynal (DynaBeads) oder BD-Bioscience (iMAG) isoliert, alternativ mittels Fluoreszenz-markierter Antikörper an Zellsortern beispielsweise der Firmen Cytemation (MOFLO) oder BD-Bioscience (FACS-Vantage)).
 - 20 iii) Isolierung der RNA erfolgt nach Standard-Methode, siehe Sambrook and Russell, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 3. Auflage, Cold Spring Harbor Laboratory (2001), New York und Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1998), New York.
Alternativ wird ein RNeasy Kit der Firma Qiagen verwendet, oder es erfolgt direkte Isolierung der mRNA aus CD4+Zielzellen mit Oligotex mRNA Kit der Firmen Qia-
 - 25 gen nach Herstellerangaben.
iv) Die Identifizierung von mRNAs, die differentiell unterschiedlich sind, d.h. mRNAs, deren Expression in der Zielzelle gegenüber der Kontrollzelle erhöht ist, erfolgt mittels Genchips (z.B. MWG, CLONTECH)], und die Identifizierung der differenziell exprimierten Gene mittels Vector Xpression Programm der Firma Infor-
Max.
 - 30 Filter-Hybridisierungsverfahren (z. Bsp. Unigene) nach Herstellerangaben. Der Isolierung der differenziell exprimierten Gene schließt sich Klonierung, Sequenzie-
rung (nach Standardvorschriften siehe z.B. Sambrook and Russell, Molecular
Cloning, A Laboratory Manual, 3. Auflage, Cold Spring Harbor Laboratory (2001)
und der Sequenzabgleich in der Gene-Datenbank (www.ncbi.nlm.nih.gov) an.
Die Expression von GATA-3 unterscheidet sich in der Zielzelle (TH2-Zelle) im
Vergleich zur Expression in einer Kontrollzelle (beispielsweise Th0-Zelle).

b) Design von spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen, die an Ribonukleinsäure Moleküle aus Schritt a) binden und sie funktionell inaktivieren

5 Figur 3 zeigt den erfindungsgemäßen Pool hgd 1 bis hgd 70 an spezifischen DNAzymen gegen GATA-3 mRNA. Die DNAzyme weisen eine Gesamtlänge von 33 Nukleotidén auf, wobei die zentrale katalytische Domäne 15 Nukleotiden (in kleingeschriebenen Buchstaben) der katalytischen Domäne des bekannten 10-23 DNAzyme (Figur 2) entspricht. Diese katalytische Domäne wird von zwei aus jeweils 9 Nukleotiden bestehenden rechten und linken Substratbindungsdomänen (in großgeschriebenen Buchstaben) flankiert. Die Nukleotidsequenz der rechten und linken Substratbindungsdomäne ist unterschiedlich und variiert bei den DNAzymen hgd 1 bis hgd 70, so dass eine unterschiedlich spezifische Bindung mittels Watson-Crick Paarung an die GATA-3 mRNA erfolgt.

10

15 Figur 2 zeigt das allgemeine Modell zur Bindung des 10-23 DNAzyme an eine mit N markierte beliebige Ziel RNA, wobei der Pfeil auf die Spaltstelle in der Ziel mRNA hinweist.

DNAzyme können die Ziel-mRNA zwar an jeder Purin-Pyrimidin Sequenz spalten,

20 aus der Literatur ist jedoch bekannt, dass Purin-Uracil-Bindungen effektiver gespalten werden als Purin-Cytosin-Bindungen. Deshalb werden vorzugsweise DNAzyme konstruiert, die an Purin-Uracil-Bindungen spalten.

Das in Figur 2 gezeigte Modell kann in seiner Funktionsweise auf die Bindung der DNAzyme hgd 1 bis hgd 70 an GATA-3 mRNA übertragen werden.

25

Die DNAzyme hgd 1 bis hgd 70 werden für in vitro Versuche unmodifiziert eingesetzt, für Versuche in Zellkultur mit Modifikationen versehen (käuflich erworben durch Firma Eurogentec).

Als Modifikationen zur Stabilisierung und Schutz werden eingesetzt:

30 1) Ein stabilisierendes inverses Thymidin am 3'-Ende
2) eine FAM-Markierung am 5'-Ende zur Beurteilung der Transfektionseffizienz der Zellen mittels FACS-Analyse.

Um die DNazyme in vitro zu testen, wird GATA-3 mRNA benötigt, die durch in vitro Transkription hergestellt wird. Die einzelnen Schritte sind wie folgt:

- RNA-Isolierung aus humanem EDTA-Vollblut mittels QIAamp-RNA-Blood-Mini-Kit (Qiagen, Deutschland) nach Herstellerangaben
- 5 - reverser Transkription mit den Primern:
Forward-Primer GGCGCCGTCTTGATACTTT
Revers-Primer CCGAAAATTGAGAGAGAAGGAA, wobei ein PCR-Produkt mit einer Länge von 2731 Nukleotiden amplifiziert wird (JumpStart Accu Taq DNA Polymerase, Sigma).
- 10 PCR Bedingungen: Initiale Denaturierung (96°C, 30 Sek.) Amplifikation mit 40 Zyklen (94°C, 15 Sek.; 48°C, 30 Sek.; 68°C, 3 Min.), Final Extension (68°C, 30 Min).
Das PCR-Produkt wird mittels Standardverfahren in das Plasmid pCR2.1 (Invitrogen) kloniert und zur Überprüfung sequenziert. Die Herstellung von GATA-3
- 15 mRNA erfolgt nach Linearisierung des GATA-3 enthaltenden Plasmids pCR2.1 durch Spaltung mit dem Restriktionsenzym *Spe I* durch in vitro Transkription nach Herstellerangaben (Ambion). GATA-3 mRNA liegt mit einer Länge von insgesamt 2876 Nukleotiden vor.
- 20 Figur 4 zeigt die bekannten Nukleotidsequenzen humaner GATA-3-Gene aus Datenbankeinträgen [PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Nucleotide>)], wobei divergente Basen grau unterlegt sind. Sequenz 1: Humanes GATA-3 aus Datenbank Nr.: XM_043124, Sequenz 2: Humanes GATA-3 aus Datenbank Nr.: X58072, Sequenz 3: Humanes GATA-3 (isoliert aus Plasmid pCR2.1).
Die GATA-3 mRNA Sequenzen unterscheiden sich bezüglich der Länge der 3'-untranslatierten oder 5'-untranslatierten Enden voneinander. Um die exakte Gesamt-Sequenz der mRNA zu erhalten, werden zur Primerselektion die mRNA Sequenzen der Einträge Nr.: XM_043124 und X58072 verwendet. Die Primerlokalisierungen für die Klonierung von GATA-3 sind in Figur 4 als Unterstreichung hervorgehoben. Figur 4 zeigt weiterhin ein Alignment der Nukleinsäuresequenz von GATA-3 aus der Datenbank (Sequenz 1 und 2) mit der aus Plasmid pCR2.1 sequenzierten Nukleotidsequenz (Sequenz 3). Dabei zeigt sich, dass die Sequenzen
- 25
- 30

nicht vollkommen identisch, sondern einzelne Basen unterschiedlich sind. Die Nukleinsäuresequenz 3 von GATA-3 aus Figur 4 bildet erfindungsgemäß die Grundlage für die Konstruktion von DNAzymen gegen GATA-3 mRNA.

- 5 Figur 4 A zeigt die Nukleotidsequenz der Sequenz 3 des humanen GATA-3-Gen aus Figur 4 und darin als graue Hinterlegung eingezeichnet jeweils zwei Nukleotide GT bzw. AT, zwischen denen weitere potentielle Schnittstellen für DNAzyme liegen.
- 10 Die in vitro Spaltungsexperimente von GATA-3 mRNA mit den DNAzymen (hgd1-hgd70) werden in einem Volumen von 10 µl folgender Reaktionszusammensetzung durchgeführt: 50 mM Tris pH 7,4, 150 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 0,25 µM DNAzyme und 0,025 µM in vitro transkribierte GATA-3 mRNA (in einem Substrat zu DNAzyme Verhältnis von 1:10). Die Reaktionen werden bei 37°C für die jeweils 15 angegebenen Zeiten inkubiert. Durch die Zugabe von Formamid- und EDTA-haltigem RNA-Sample-Loading-Buffer (Sigma) wird die Reaktion gestoppt. Die denaturierten Proben werden in 1,3 %igen TAE-Agarose-Gelen aufgetrennt und im UV-Transilluminator analysiert.
Figur 5 zeigt als Ergebnis der Gelelektrophorese die Spaltung der GATA-3 Ziel-
20 mRNA mit nicht modifiziertem DNAzyme [hgd11 (Spur 2), hgd13 (Spur 4), hgd17 (Spur 6), hgd40 (Spur 8)] und modifizierten DNAzymen [hgd11-M (Spur 3), hgd13-M (Spur 5), hgd17-M (Spur 7), hgd40-M (Spur 9)]. Spur 1 enthält als Kontrolle mRNA ohne DNAzym-Zugabe. Die modifizierten DNAzyme sind mit einem zusätzlichen M gekennzeichnet. Ein mitgeführter Längenstandard (nicht dargestellt) zeigt
25 Bandengrößen von 1000 bp, 2000 bp und 3000 bp. Pfeile zeigen auf S, die Bande mit dem Substrat (hier GATA-3-mRNA) und die Spaltprodukte P1 und P2.

Der Vergleich zwischen allen 70 DNAzymen zeigt, dass hgd11, hgd13, hgd17 und hgd40 besonders aktiv sind, die Modifikationen die Effektivität der DNAzyme
30 hgd11, hgd13 und hgd17 herabsetzt, nicht jedoch die Effektivität des DNAzymes hgd40.

Die folgende Tabelle zeigt die Einteilung der DNAzyme hgd 1 bis hgd 70 gegen GATA-3 mRNA in 4 Gruppen. Diese Gruppeneinteilung erfolgt aufgrund durchge-

führter in-vitro Aktivitätstestungen der DNAzyme gegen GATA-3 mRNA. Gruppe 1: hohe Spaltungsaktivität, Gruppe 2: mittlere Spaltungsaktivität, Gruppe 3: schwache Spaltungsaktivität und Gruppe 4: keine messbare Spaltungsaktivität.

Gruppe	hgd	Aktivität gegen GATA-3 mRNA
1	11, 13, 17, 40	Hohe Spaltungsaktivität
2	10, 12, 16, 18, 23, 31, 36, 37, 39, 52, 57, 58, 63, 70	Mittlere Spaltungsaktivität
3	22, 24, 25, 34, 35, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 54, 55, 56, 57	Schwache Spaltungsaktivität
4	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 19, 20, 21, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 38, 44, 51, 53, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69	Keine Spaltungsaktivität

5

c) Einbringen der spezifischen Ribonukleinsäure Moleküle aus Schritt b) in Zielzellen

Die hoch aktiven DNAzyme hgd11, hgd13, hgd17 und hgd40 werden mit und ohne die beschriebenen Modifikationen in Zielzellen verwendet.

10

Dazu werden Jurkat E6.1 Zellen (human acute T cell leukemia Cells) im RPMI-Medium mit 100 U/ml Penicillin, 0,1 mg/ml Streptomycin und 10% FKS bei 37°C in befeuchteter 5 %iger CO₂-Atmosphäre kultiviert. Die Transfektionen werden in 6-Wellplatten durchgeführt. Hierfür werden 2x10⁶ Jurkat E6.1 Zellen in Opti-MEM-I-

15 Zellkulturmedium (Invitrogen) überführt und mittels DMRIE-C (Invitrogen) mit den modifizierten DNAzymen (0,3 µM) transfiziert (nach Herstellerangaben der Firma Invitrogen). Nach 10 Stunden Inkubation im Brutschrank unter obigen Bedingungen wird RPMI-Medium (mit den oben angegebenen Zusätzen) hinzugegeben und die Inkubation für weitere 14 Stunden fortgesetzt. Die Zellen werden mit Opti-
20 MEM-Medium gewaschen und anschließend erneut nach dem oben beschriebenen Protokoll transfiziert. Nach jeder Transfektion wird die Transfektionseffizienz mittels FACS-Analyse beurteilt.

Anschließend wird die Aktivität der DNAzyme durch Nachweis der GATA-3 Proteinmenge im Westernblot überprüft (siehe Figur 6).

Für Westernblot-Analysen werden die zytoplasmatischen Proteine und die Kernproteine mittels Protein-Extraction-Kit nach Herstellerangaben (Pierce) getrennt aufgearbeitet. Die Proteinkonzentration wird mit dem BCA-Kit (Pierce) bestimmt. Die Auftrennung von jeweils 30 µg Protein erfolgt mittels denaturierender Gel-Elektrophorese in 10 %igen SDS-Polyacrylamide-Gelen. Die Proteine werden anschließend nach Standardverfahren auf Nitrocellulose-Membranen geblottet. Die Membranen werden mit 5 % Magermilchpulver in PBS (mit 0,01 % Tween 20) geblockt und anschließend mit Maus-Anti-GATA-3 Antikörpern (Santa Cruz) (1:500) und darauf folgend mit HRP-gekoppelten Maus-Anti-Kaninchen Antikörpern (BD Biosciences) (1:2000) für jeweils eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Die Proteine werden mittels Chemilumineszenz visualisiert. Durch den parallelen Nachweis von Beta-Aktin auf den Blots werden Variationen in der Protein-Auftragsmenge kontrolliert. Dafür wird auf der Nitrozellulose-Membran zuerst GATA-3 detektiert. Anschließend wird dieselbe Membran über Nacht in einer feuchten Kammer belassen. Nach 2 maligem Waschen mit PBS erfolgt der Nachweis von β-Aktin durch Immunfärbung mit spezifischen Antikörpern (Maus-anti-Human Beta-Aktin Antikörper (Sigma)).

Figur 6 zeigt das Resultat des Immunblot mit dem Ergebnis der Aktivität der DNAzyme in Zellen. Jurkat E6.1 Zellen werden mittels Lipofektion mit DNAzymen (Spur 4=hgd11-M, Spur 5=hgd13-M, Spur 6=hgd17-M, Spur 7=hgd40-M) transfiziert. Als Kontrollen werden nicht behandelte (Spur 1), nur mit Transfektionsmedium (Spur 2), beziehungsweise mit DNAzymen ohne Transfektionsmedium (Spur 3) behandelte Zellen eingesetzt. Nach 48h Inkubation werden die solubilisierten Proteine mittels SDS-PAGE aufgetrennt und GATA-3 (A) durch Immunblot mit spezifischen Antikörpern detektiert. Um zu bestätigen, dass in jeder Spur die gleiche Menge an Protein eingesetzt wird, erfolgt auf der gleichen Blot-Membran eine Immunfärbung mit β-Aktin (B). Ein mitgeföhrter Längenstandard (nicht dargestellt) zeigt Proteinbanden der Größe 63,8 kDa, 49,5 kDa und 37,4 kDa.

Es zeigt sich, dass die DNAzyme hgd11, hgd13 und hgd17 in vivo nicht aktiv sind, wohingegen das DNAzyme hgd40 die GATA-3 Expression auch in vivo inhibiert. Die spezifische Inhibition der GATA-3 Expression in vivo durch das DNAzyme hgd40 stellt somit ein effektives therapeutisches Werkzeug zur Behandlung von 5 chronisch entzündlichen Erkrankungen dar.

d) Formulierung der spezifischen Ribonukleinsäure aus Schritt b) und/oder einer Zielzelle aus Schritt c) in einem Arzneimittel

10

Die Analyse verschiedener DNAzyme mit für GATA-3 spezifischer Substratbindedomäne zeigt, dass DNAzyme hgd40 die GATA-3 Expression in vivo spezifisch inhibiert und als spezifische Ribonukleinsäure zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels geeignet ist. Dazu wird hgd40 (5'-GTGGATGGAggctagctacaacgaGTCTGGAG) oder mit hgd40 transfizierte Zellen in einer pharmazeutischen Komposition mit einem pharmazeutisch akzeptablen Carrier beispielsweise Liposome oder bioabbaubare Polymere versehen.

20 Alternativ zu den DNAzymen wird zur spezifischen Inhibition der GATA-3 Expression und zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels der Einsatz von zu siRNA vorgeschlagen. Vorzugsweise wird siRNA zur Inhibition von Maus und humanem GATA-3 eingesetzt. Die Herstellung der siRNA ist dem Fachmann bekannt und in der Literatur 25 beschrieben. Beispiele für siRNA Sequenzen sind unten aufgeführt:

Quelle	Nukleinsäuresequenzen
Maus GATA-3	Sense-Strang: CAUCGAUGGUCAAGGCAACdTdT Antisense-Strang: GUUGCCUUGACCAUCGAUGdTdT
Humane GATA-3 Sequenz 1	Sense-Strang: CAUCGACGGUCAAGGCAACdTdT Antisense-Strang: GUUGCCUUGACCGUCGAUGdTdT

Humane GATA-3 Sequenz 2	Sense-Strang: AAGAGUGCCUCAAGUACCAdTdT Antisense-Strang: UGGUACUUGAGGCACUCUUdTdT
Humane GATA-3 Sequenz 3	Sense-Strang: AGCUUCACAAUAUUAACAGdTdT Antisense-Strang: CUGUUAAUAUUGUGAAGCUDdTdT
Humane GATA-3 Sequenz 4	Sense-Strang: UGACUCACUGGAGGACUUCdTdT Antisense-Strang: GAAGUCCUCCAGUGAGUCAdTdT

Beispiel 2: DNAzyme gegen T-bet

5 **a) Identifikation von Ribonukleinsäure Molekülen, deren Expression in einer Zielzelle sich im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle unterscheidet**

Die Identifikation erfolgt nach dem oben beschriebenen Vorgehen.

Die Expression von T-bet in der Zielzelle (Th1-Zelle) unterscheidet sich im Vergleich zur Expression in einer Kontrollzelle (Th0-Zelle).
10

b) Design von spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen, die an Ribonukleinsäure Moleküle aus Schritt a) binden und sie funktionell inaktivieren

15 Die Identifikation von Schnittstellen zur Spaltung von T-bet erfolgt wie für GATA-3 beschrieben.

Figur 7 zeigt den erfindungsgemäßen Pool td1-td78 an spezifischen DNAzymen gegen T-bet mRNA. Die DNAzyme weisen eine Gesamtlänge von 33 Nukleotiden auf, wobei die zentrale katalytische Domäne aus 15 Nukleotiden (in kleingeschrie-

20 benen Buchstaben) der katalytischen Domäne des bekannten 10-23 DNAzyme (Figur 2) entspricht. Diese katalytische Domäne wird von zwei, aus jeweils 9 Nukleotiden bestehenden rechten und linken Substratbindungsdomäne (in großgeschriebenen Buchstaben) flankiert. Die Nukleotidsequenz der rechten und linken Substratbindungsdomäne ist unterschiedlich und variiert bei den DNAzymen

td1 bis td78, so dass eine unterschiedlich spezifische Bindung mittels Watson-Crick Paarung an die T-bet mRNA erfolgt.

Da aus der Literatur bekannt ist, dass DNAzyme die Ziel-mRNA an Purin-Uracil-Bindungen effektiver spalten als Purin-Cytosin-Bindungen, werden vorzugsweise

5 DNAzyme konstruiert, die an Purin-Uracil-Bindungen spalten.

Das in Figur 2 gezeigte Modell kann in seiner Funktionsweise auf die Bindung der DNAzyme td1 bis td78 an T-bet mRNA übertragen werden.

Die DNAzyme td1 bis td78 werden für in vitro Versuche unmodifiziert eingesetzt, für Versuche in Zellkultur mit für GATA-3 genannten Modifikationen versehen.

10 Zur Darstellung der Spaltungseigenschaften der DNAzyme und funktionellen Inaktivierung der Ziel mRNA der T-bet mRNA erfolgt in vitro Transkription der T-bet-mRNA aus humanem EDTA Vollblut mittels QIAamp-RNA-Blood-Mini-Kit (Qiagen, Deutschland) nach Herstellerangaben.

15 Figur 8 zeigt die Nukleotidsequenz von humanem T-bet, wie es der Datenbankenträgen [PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Nucleotide>)] Nr.: NM_013351, Sequenz 1 zu entnehmen ist.

Die reverse Transkription erfolgt mit dem Forward-Primer CGGCCCGCTGGA-GAGGAAGC und Reverse-Primer CACACACCCACACACAACC nach Standard-

20 vorschrift (ThermoScript von Invitrogen), wobei ein PCR-Produkt mit einer Länge von 2450 Nukleotiden amplifiziert wird. Dieses PCR-Produkt wird mittels Standardverfahren in das Plasmid pBluescript-SK (Stratagene) kloniert und zur Überprüfung sequenziert.

Figur 8 zeigt einen Vergleich der Nukleinsäuresequenz von T-bet Nr.: NM_013351

25 (Sequenz 1) und sequenzierte Sequenz (Sequenz 2). Dabei zeigt sich, dass beide Sequenzen nicht vollkommen identisch sind, sondern einzelne Basen ausgetauscht sind. Die Nukleinsäuresequenz 2 von T-bet aus Figur 8 bildet in dieser Erfindung die Grundlage für die Konstruktion von DNAzymen gegen T-bet mRNA.

30 Figur 8 A zeigt die Nukleotidsequenz der Sequenz 1 des humanen T-bet-Gen aus Figur 8 und darin als graue Hinterlegung eingezeichnet jeweils zwei Nukleotide GT bzw. AT, zwischen denen weitere potentielle DNAzym-Schnittstellen liegen.

Die Herstellung von T-bet mRNA erfolgt nach Linearisierung des T-bet enthaltenden Plasmids pBluescript-SK durch Spaltung mit dem Restriktionsenzym *Xba* I (Fermentas) und durch in-vitro-Transkription nach Herstellerangaben (Ambion). T-bet mRNA liegt mit einer Länge von insgesamt 2550 Nukleotiden vor.

5

Die in vitro Spaltungsexperimente von T-bet mRNA mit den DNAzymen (td1 bis td78) werden entsprechend den Angaben zu GATA-3 durchgeführt und analysiert.

Figur 9 zeigt als Ergebnis der Gelelektrophorese die Spaltung der T-bet Ziel-mRNA mit modifizierten DNAzymen [td54-M (Spur 3), td69-M (Spur 4), td70-M (Spur 5)]. Spur 2 enthält als Kontrolle T-bet Ziel-mRNA ohne DNAzym-Zugabe.

10 Ein mitgeführter Längenstandard (Spur M) zeigt Bandengrößen von 2000 bp und 3000 bp. Pfeile zeigen auf A, die Bande mit dem Substrat (hier T-bet mRNA) und auf B eines der beiden Spaltprodukte (das andere Spaltprodukt ist auf dieser Abbildung nicht zu sehen).

15

Der Vergleich zwischen allen 78 DNAzymen zeigt, dass td54, td69 und td70 besonders aktiv sind, die Modifikationen die Effektivität der DNAzyme nicht herabsetzen.

15 Die folgende Tabelle zeigt die Einteilung der DNAzyme td 1 bis td 78 gegen t-bet-
20 3 mRNA in 4 Gruppen. Diese Gruppeneinteilung erfolgt aufgrund durchgeföhrter in-vitro Aktivitätstestungen der DNAzyme gegen t-bet mRNA. Gruppe 1: hohe Spaltungsaktivität, Gruppe 2: mittlere Spaltungsaktivität, Gruppe 3: schwache Spaltungsaktivität und Gruppe 4: keine messbare Spaltungsaktivität.

Gruppe	td	Aktivität gegen t-bet mRNA
1	54, 69, 70	Hohe Spaltungsaktivität
2	21, 24, 28, 29, 30, 45, 71, 72, 77, 78	Mittlere Spaltungsaktivität
3	13, 19, 22, 23, 25, 27, 31, 32, 44, 46, 47, 48, 50, 51, 53, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 65, 67, 68, 73, 74, 75	Schwache Spaltungsaktivität
4	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 26, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 49, 52, 59, 63, 64, 66, 76	Keine Spaltungsaktivität

c) Einbringen der spezifischen Ribonukleinsäure Moleküle aus Schritt b) in Zielzellen

Die DNAzyme td54, td69 und td70 werden mit und ohne die beschriebenen Modifikationen in Zielzellen verwendet. Die Angaben zur Transfektion von Jurkat E6.1

5 Zellen entsprechen denen zu dem Ausführungsbeispiel GATA-3.

Nach der Transfektion von Jurkat E6.1 Zellen wird die T-bet-mRNA Menge relativ zu GAPDH-mRNA Expression mittels Real-Time-PCR (LightCycler, Roche) quantitativ bestimmt, um Aussagen über die in vitro Effektivität der DNAzyme zu erhalten.

10 Für LightCycler-Analysen wird die RNA aus den Jurkat E6.1 Zellen mittels RNeasy Mini Kit (Qiagen, Deutschland) gereinigt und nachfolgend photometrisch normalisiert. Nach reverser Transkription mit SuperScript II (Gibco) laut Herstellerangaben, folgt die quantitative Analyse der T-bet- und GAPDH-mRNA im LightCycler. Das Gesamtvolumen für die PCR ist 20µl, darin enthalten sind 1µl DNA, je 1µl

15 (0,5µM) Sense- und Antisense-Primer sowie 10µl QuantiTect-SYBR-Green-PCR-Master-Mix (Qiagen, Deutschland). Die verwendeten PCR-Primer für T-bet sind: Sense 5'-CCCACCATGTCCTACTACCG-3'; Antisense 5'-GCAATCTCAGTCCACACCAA-3'. Die PCR-Primer für GAPDH sind: Sense 5'-TCTTCTTTGCGTCGCCAG-3' und Antisense 5'-AGCCCCAGCCTCTCCA-3'.

20 Die PCR Konditionen sind: Denaturierung (15min 95°C), Amplifikation (15sec 95°C, 25sec 59°C, 25sec 72°C von 50 Zyklen) dann Final-Extention 2min 72°C. Die anschließende Schmelzkurve wird folgendermaßen generiert: 0sec 95°C, 15sec 60°C dann wird die Temperatur in 0,2°C Schritten erhöht auf 97°C, gleichzeitig wird kontinuierlich die Fluoreszenz gemessen. Die Schmelzkurve dient der

25 internen Kontrolle, da alle PCR-Produkte eine spezifische Schmelztemperatur haben.

SYBR-Green ist ein Fluoreszenzfarbstoff (enthalten im QuantiTect SYBR Green PCR Master Mix), der an doppelsträngige DNA bindet. Wenn während der Extension die DNA verdoppelt wird, bindet SYBR-Green daran und generiert ein bindungsabhängiges Fluoreszenzsignal, welches vom LightCycler am Ende jeder Extension detektiert wird. Je höher die Menge an Ausgangsmaterial, desto früher wird die signifikante Erhöhung der Fluoreszenz detektiert. Die LightCycler Software stellt gesammelte Fluoreszenz-Intensitäten gegen die Zyklen graphisch dar.

In der Figur 10 sind T-bet- und GAPDH-mRNA LightCycler Amplifikationskurven nach der Behandlung von Jurkat E6.1 Zellen mit den DNAzyme td54m, td69m und td70m im Vergleich zu Nonsense-DNAzym behandelten, dargestellt.

Der jeweilige „Crossing Point“ (C_t), definiert als der PCR-Zyklus, bei dem sich die Fluoreszenz zum erstmals signifikant von der Hintergrund-Fluoreszenz unterscheidet, wird manuell mit der Fit-Point Methode der LightCycler Software bestimmt. Die relative Quantifizierung von T-bet- und GAPDH-mRNA in mit DNAzymen behandelten Zellen im Vergleich zu Nonsense-DNAzym behandelten Zellen wird nach der im User Bulletin #2 (ABI Prism 7700 Sequence detection System User Bulletin #2 (2001) Relative quantification of gene expression <http://docs.appliedbiosystems.com/pebiotdocs/04303859.pdf>) beschriebenen Anleitung durchgeführt. Dabei werden die Menge an T-bet-mRNA aus dem Kontrollversuch gleich 100% gesetzt. Die Daten der relativen Quantifizierung sind in der Figur 11 grafisch dargestellt.

Im Vergleich zur Nonsense-DNAzym Behandlung zeigt sich, dass das td69m-DNAzym zu einer Suppression von 81,3% und das td70m-DNAzym zu einer Suppression von 81,0% führt, wohingegen das td54m-DNAzym keinen suppressiven Effekt auf T-bet mRNA hat.

Das bedeutet, dass das td54m-DNAzym in vivo nicht aktiv ist, wohingegen td69m- und td70m-DNAzyme auch im zellulären Milieu die mRNA von T-bet inaktivieren. Die spezifische Reduktion der T-bet mRNA in vivo durch die DNAzyme td69m und td70m stellt somit ein effektives therapeutisches Werkzeug zur Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen dar.

25

d) Formulierung der spezifischen Ribonukleinsäure aus Schritt b) und/oder einer Zielzelle aus Schritt c) in einem Arzneimittel

Die Analyse verschiedener DNAzyme mit für T-bet spezifischer Substratbindedomäne zeigt, dass DNAzyme td69 und td70 die T-bet Expression in vivo spezifisch inhibieren und als spezifische Ribonukleinsäure zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels geeignet sind.

Dazu wird td69 (GGCAATGAAggctagctacaacgaTGGGTTCT) oder td70 (TCACGGCAAggctagctacaacgaGAAGTGGGT) oder mit td69m bzw. td70m transfizierte Zellen in einer pharmazeutischen Komposition mit einem pharmazeutisch akzeptablen Carrier beispielsweise Liposome oder bioabbaubare Polymere ver-

5 sehen.

Alternativ zu den DNAzymen wird zur spezifischen Inhibition der T-bet Expression und zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels der Einsatz von siRNA vorgeschlagen.

10 Vorzugsweise handelt es sich um siRNA zur Inhibition von humanem T-bet. Die Herstellung der siRNA ist dem Fachmann bekannt und in der Literatur beschrieben. Ein Beispiel für siRNA Sequenzen:

Quelle	Nukleinsäuresequenzen
Human T-bet	Sense-Strang: UCAGCACCAGACAGAGAUGdTdT Antisense-Strang: CAUCUCUGUCUGGUGCUGAdTdT

15 Dem Fachmann ist ersichtlich, dass mit dem Wissen der vorliegenden Erfindung auch leicht spezifische DNAzyme bzw. siRNAs als Arzneimittel bei chronisch entzündlichen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen herstellbar sind, die gegen weitere Transkriptionsfaktoren gerichtet sind, die eine Rolle bei der Differenzierung zu TH1- beziehungsweise TH2-Zellen spielen beispielsweise STAT4,

20 STAT5a, STAT1, c-Rel, CREB2, ATF-2, ATF-2, Hlx, IRF-1, c-Maf, NFAT, NIP45, AP1, Mel-18, SKAT-2, CTLA-4 oder die gegen weitere Faktoren der Signaltransduktionswege zur Differenzierung und/oder Expression von Zytokinen gerichtet sind, beispielsweise Src kinase, Tec kinase, Rlk (Txk im Menschen), Itk, Tec, RIBP, PLCy, MAP kinase, ERK, JNK, P38, MKK, MKK1, MKK2, MKK3, MKK4,

25 MKK6, MKK7, Rac2, GADD45, GADD45 β , GADD45 γ , SOCS, CIS, SOCS1, SOCS2, SOCS3, JAK, JAK1, JAK3, NIP45.

Diese Proteine weisen eine Expression auf, die in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle erhöht ist.

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels,
5 gekennzeichnet durch die Schritte,
 - a) Identifikation von Ribonukleinsäure-Molekülen, deren Expression sich in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle unterscheidet
 - b) Design von spezifischen Ribonukleinsäure-Molekülen, die an Ribonukleinsäure Moleküle aus Schritt a) binden und sie funktionell inaktivieren
 - c) Einbringen der spezifischen Ribonukleinsäure-Moleküle aus Schritt b) in Zielzellen
 - d) Formulierung der spezifischen Ribonukleinsäure-Moleküle aus Schritt b) und/oder einer Zielzelle aus Schritt c) in einem Arzneimittel
2. Verfahren gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet dadurch dass die Zielzelle eine Zelle ist, die Transkriptionsfaktoren und/oder Hormone und/oder Zytokine und/oder Wachstumsfaktoren sezerniert und/oder charakteristische Oberflächenrezeptoren aufweist.
20
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet dadurch dass die Kontrollzelle eine gesunde Zelle des Zielgewebes oder eine typgleiche Zelle aus anderen Kompartimenten desselben Patienten ist.
25
4. Verfahren gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet dadurch dass Ribonukleinsäure-Moleküle isoliert werden, deren Expression in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle erhöht ist.
- 30 5. Verfahren gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet dadurch dass die Ribonukleinsäure-Moleküle, deren Expression in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle erhöht ist, ausgewählt ist aus STAT4, STAT5a, STAT1, c-Rel, CREB2, ATF-2, ATF-2, Hlx, IRF-1, c-Maf,

NFAT, NIP45, AP1, Mel-18, SKAT-2, CTLA-4, Src kinase, Tec kinase, Rlk (Txk im Menschen), Itk, Tec, RIBP, PLCy, MAP kinase, ERK, JNK, P38, MKK, MKK1, MKK2, MKK3, MKK4, MKK6, MKK7, Rac2, GADD45, GADD45 β , GADD45 γ , SOCS, CIS, SOCS1, SOCS2, SOCS3, JAK, JAK1, JAK3, NIP45 mRNA sind.

5

6. Verfahren gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, dass die Ribonukleinsäure-Moleküle, deren Expression in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle erhöht ist, GATA-3 mRNA sind.
- 10
7. Verfahren gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet dadurch dass die Ribonukleinsäure-Moleküle, deren Expression in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle erhöht sind T-bet mRNA ist.
- 15
8. Verfahren gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet dadurch dass die spezifischen Ribonukleinsäure Moleküle, die an GATA-3 mRNA binden und sie funktionell inaktivieren RNA-inaktivierende-DNA-Enzyme (DNAzyme) oder Small-Interfering-RNA (siRNA) sind.
- 20
9. Verfahren gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet dadurch dass die spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen, die an T-bet mRNA binden und sie funktionell inaktivieren RNA-inaktivierende-DNA-Enzyme (DNAzyme) oder Small-Interfering-RNA (siRNA) sind.
- 25
10. DNAzyme, das spezifisch GATA-3 mRNA spaltet, bestehend aus
 - einer katalytischen Domäne mit der Nukleotidsequenz GGCTAGCTA-CAACGA, die mRNA an jeder Purin:Pyrimidin Schnittstelle schneidet, an der sie gebunden ist
 - einer rechten Substratbindedomäne, die sich am 3'-Ende der katalytischen Domäne anschließt und
 - einer linken Substratbindedomäne, die sich am 5'-Ende der katalytischen Domäne anschließt,

30

wobei die beiden Substratbindedomänen jeweils komplementär zu zwei Regionen der GATA-3 mRNA sind, so dass sie mit der mRNA hybridisieren.

5 11. DNAzym, gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass es die Sequenz hgd 40 GTGGATGGA GGCTAGCTACAA CGAGTCTTGGAG hat.

10 12. DNAzym, das spezifisch T-bet mRNA spaltet, bestehend aus - einer katalytischen Domäne mit der Nukleotidsequenz GGCTAGCTA-CAACGA, die mRNA an jeder Purin:Pyrimidin Schnittstelle schneidet, an der sie gebunden ist - einer rechten Substratbindedomäne, die sich am 3'-Ende der katalytischen Domäne anschließt und - einer linken Substratbindedomäne, die sich am 5'-Ende der katalytischen Domäne anschließt, wobei die beiden Substratbindedomänen jeweils komplementär zu zwei Regionen der T-bet mRNA sind, so dass sie mit der mRNA hybridisieren.

15 13. DNAzym, gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass es die Sequenzen td69 GGCAATGAA GGCTAGCTACAACGA TGGGTTCT oder td70 TCACGGCAA GGCTAGCTACAACGA GAACTGGGT hat.

20 14. DNAzym, gemäß der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie modifiziert sind.

25 15. DNAzym, gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Modifikation ein inverses Thymidin am 3'-Ende und /oder eine FAM-Markierung am 5'-Ende ist.

30 16. Arzneimittel enthaltend ein DNAzym gemäß der Ansprüche 10 bis 15 und einen pharmazeutisch akzeptablen Carrier.

17. Arzneimittel gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutisch akzeptablen Carrier aus der Gruppe der Liposome und bioabbaubaren Polymeren stammt.

5

18. Verwendung eines DNAzym-haltigen Arzneimittels gemäß der vorangegangenen Ansprüche zur Behandlung von chronischen Entzündungen und Autoimmunerkrankungen.

235927

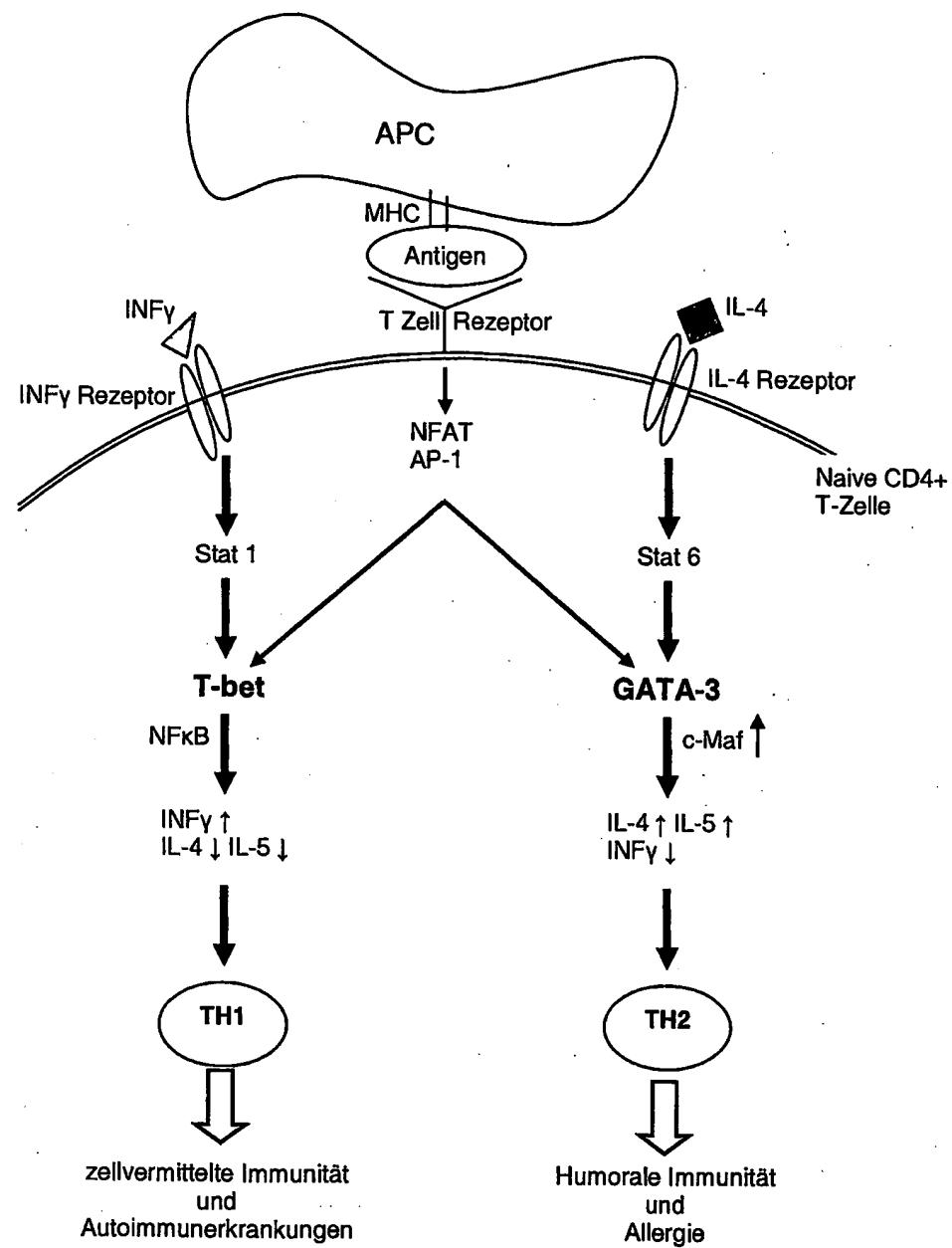


Fig. 1

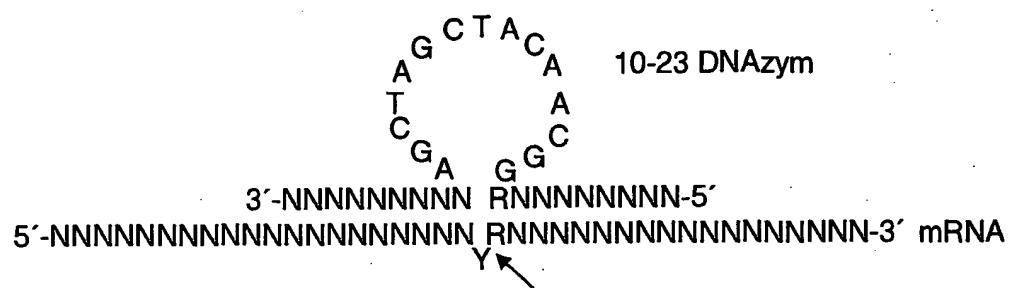


Fig. 2

Fig. 3

Name	DNAzyme Sequenz
hgd1	5' - TCGGTCAAGgctagctacaacgaTGC GTTGCT - 3'
hgd2	5' - GGC GTACGAggctagctacaacgaCTGCTCGGT - 3'
hgd3	5' - GGC GGCGTAggctagctacaacgaGACCTGCTC - 3'
hgd4	5' - CTCGGGTCAggctagctacaacgaCTGGGTAGC - 3'
hgd5	5' - TCCTCTGCAggctagctacaacgaCGGGGTCCCT - 3'
hgd6	5' - ACTCTGCAAggctagctacaacgaTCTGCGAGC - 3'
hgd7	5' - GGGCGACGAggctagctacaacgaTCTGCAATT - 3'
hgd8	5' - AAGGGGCGAggctagctacaacgaGACTCTGCA - 3'
hgd9	5' - AAAACGGGAggctagctacaacgaCAGGTTGTA - 3'
hgd10	5' - AGAATAAAAggctagctacaacgaGGGACCAGG - 3'
hgd11	5' - ATGGCAGAAggctagctacaacgaAAAACGGGA - 3'
hgd12	5' - AACTGGGTAggctagctacaacgaGGCAGAATA - 3'
hgd13	5' - ATCCA AAAA AggctagctacaacgaTGGGTATGG - 3'
hgd14	5' - AGGGGAAGAggctagctacaacgaAAAAATCCA - 3'
hgd15	5' - TTTTAAAAA AggctagctacaacgaTATCTTGG - 3'
hgd16	5' - GTGGGGGGAggctagctacaacgaGGGAAGGCT - 3'
hgd17	5' - GTTGAATGAggctagctacaacgaTTGCTTTCG - 3'
hgd18	5' - GTCGTTGAAggctagctacaacgaGATTTGCTT - 3'
hgd19	5' - GGCCCCGGA AggctagctacaacgaCCGCGCGCG - 3'
hgd20	5' - TCACCTCCAggctagctacaacgaGGCCTCGGC - 3'
hgd21	5' - CCGCCGTCAggctagctacaacgaCTCCATGGC - 3'
hgd22	5' - GGTGGCTCAggctagctacaacgaCCAGCGCGG - 3'
hgd23	5' - CGTTGAGCAGgctagctacaacgaGGCGGGGTG - 3'
hgd24	5' - CCGCGTCCAggctagctacaacgaTAGGAGTG - 3'
hgd25	5' - CAGCGGGTAggctagctacaacgaTGCGCCGCG - 3'
hgd26	5' - GCACATCCAggctagctacaacgaCTCCTCCGG - 3'
hgd27	5' - AAAAGCACAggctagctacaacgaCCACCTCCT - 3'
hgd28	5' - TAAAAAGCAGgctagctacaacgaATCCACCTC - 3'
hgd29	5' - GACCGTCGAggctagctacaacgaGTTAAAAG - 3'
hgd30	5' - TTGCCTTGAggctagctacaacgaCGTCGATGT - 3'
hgd31	5' - AGGGCGGGAggctagctacaacgaGTGGTTGCC - 3'
hgd32	5' - TGGCCCTGAggctagctacaacgaCGAGTTCC - 3'
hgd33	5' - ACCTCTGCAggctagctacaacgaCGTGGCCCT - 3'
hgd34	5' - CGGAGGGTAggctagctacaacgaCTCTGCACC - 3'
hgd35	5' - GGC GGCA CAggctagctacaacgaCTGGCTCCC - 3'
hgd36	5' - CGGGCGGGCAggctagctacaacgaACCTGGCTC - 3'
hgd37	5' - AGGGATCCAggctagctacaacgaGAAGCAGAG - 3'
hgd38	5' - GGGTAGGGAggctagctacaacgaCCATGAAGC - 3'
hgd39	5' - GGGCTGAGAggctagctacaacgaTCCAGGGGG - 3'
hgd40	5' - GTGGGATGGAggctagctacaacgaGTCTTGGAG - 3'
hgd41	5' - CGTGGTGGAggctagctacaacgaGGACGTCTT - 3'
hgd42	5' - GGGGGTAGAggctagctacaacgaGGAGAGGGG - 3'
hgd43	5' - GGAGGAGGAggctagctacaacgaGAGGCCGGG - 3'
hgd44	5' - GCCCCCCCAGgctagctacaacgaAAGGAGGAG - 3'
hgd45	5' - CGGGGGAGAggctagctacaacgaGTCCTTCGG - 3'
hgd46	5' - GGACAGCGAggctagctacaacgaGGGTCCGGG - 3'
hgd47	5' - TGGGGTGGAggctagctacaacgaAGCGATGGG - 3'
hgd48	5' - CTTGAGGCAggctagctacaacgaTCTTTCTCG - 3'
hgd49	5' - CACCTGGTAggctagctacaacgaTTGAGGCAC - 3'

Name	DNAzyme Sequenz
hgd50	5'-GCAGGGGCAggctagctacaacgaCTGGTACTT-3'
hgd51	5'-CCAGCTTCAGgctagctacaacgaGCTGTGGG-3'
hgd52	5'-GTGGGACGAggctagctacaacgaTCCAGCTTC-3'
hgd53	5'-GGAGTGGGAGgctagctacaacgaGACTCCAGC-3'
hgd54	5'-ATGCTGCCAaggctagctacaacgaGGGAGTGGG-3'
hgd55	5'-GGGCGGTCAggctagctacaacgaGCTGCCACG-3'
hgd56	5'-GAGGCTCCAaggctagctacaacgaCCAGGGCGG-3'
hgd57	5'-GTGGGTGCAggctagctacaacgaGAGGAGGCT-3'
hgd58	5'-AGGTGGTGAggctagctacaacgaGGGGTGGTG-3'
hgd59	5'-ACTCGGGCAggctagctacaacgaGTAGGGCGG-3'
hgd60	5'-GGAGCTGTAGgctagctacaacgaTCGGGCACG-3'
hgd61	5'-GGACTTGCAggctagctacaacgaCCGAAGCCG-3'
hgd62	5'-GGGCCTGGAggctagctacaacgaTTGCATCCG-3'
hgd63	5'-TGTGCTGGAggctagctacaacgaCGGGCCTTG-3'
hgd64	5'-GTTCACACAggctagctacaacgaTCCCTGCCT-3'
hgd65	5'-CAGTTCACAggctagctacaacgaACTCCCTGC-3'
hgd66	5'-CACAGTTCAggctagctacaacgaACACTCCCT-3'
hgd67	5'-GTTGCCCAggctagctacaacgaAGTTCACAC-3'
hgd68	5'-TCGCCGCCAaggctagctacaacgaAGTGGGGTC-3'
hgd69	5'-CCCGTGCCAaggctagctacaacgaCTGCCGCC-3'
hgd70	5'-GGCGTTGCAggctagctacaacgaAGGTAGTGT-3'

Fig. 4

Multiple Sequence Alignments GATA-3

Sequenz_1	1	<u>GGCGCCGCTTGTAC</u> TTTAGAAAGAATGCATTCCCTGTAAAAAAAAAAATACT	60
Sequenz_2	****	-----	****
Sequenz_3	1	<u>GGCGCCGCTTGTAC</u> TTTAGAAAGAATGCATTCCCTGTAAAAAAAAAAATACT	60
Sequenz_1	61	<u>GA</u> -GAGAGGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGACGGAGGGAGAGCAGACAGAGCG	119
Sequenz_2	****	-----	****
Sequenz_3	61	<u>ACTGAGAGAGGGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGACGGAGGGAGAGCAGACAGAGCG</u>	120
Sequenz_1	120	AGCAACCGAATCTGACCGAGCAGGTGTCAGGCCGCGCTCCCTCTCTGCTCTTC	179
Sequenz_2	****	-----	****
Sequenz_3	121	AGCAACCCAAATCTGACCGAGCAGGTGTCAGGCCGCGCTCTCTCTCTGCTCTTC	180
Sequenz_1	180	GCTACCCAGGTGACCCGAGGAGGGACTCCGCTCCGAGCGCTGAGGACCCCAGTCAGA	239
Sequenz_2	****	-----	****
Sequenz_3	181	GCTACCCAGGTGACCCGAGGAGGGACTCCGCTCCGAGCGCTGAGGACCCCAGTCAGA	240
Sequenz_1	240	GGAGCCTGGCTCGCAGAATTGCAGAGTCGTCGCCCCCTTTTACAACCTGGTCCCCTTA	299
Sequenz_2	****	-----	****
Sequenz_3	241	GGAGCCTGGCTCGCAGAATTGCAGAGTCGTCGCCCCCTTTTACAACCTGGTCCCCTTA	300
Sequenz_1	300	TTCTGCCGTAACCCAGT TTTTGATTTCGTCTTCCCTTCTCTTTGCTAAACGACCC	359
Sequenz_2	****	-----	****
Sequenz_3	301	TTCTGCCGTAACCCAGT TTTTGATTTCGTCTTCCCTTCTCTTTGCTAAACGACCC	360
Sequenz_1	360	CTCCAAGATAATTTTAAAAAACCTTCTCTTTGCTCACCTTGTCTTCCAGCCTTCCA	419
Sequenz_2	1	-----TCCCAGCCTTCCA	14
Sequenz_3	361	CTCCAAGATAATTTTAAAAAACCTTCTCTTTGCTCACCTTGTCTTCCAGCCTTCCA	420
Sequenz_1	420	TCCCCCCACCGAAAGCAATCATTCAACGACCCCCGACCCCTCCGACGGCAGGGCCCCC	479
Sequenz_2	15	TCCCCCCACCGAAAGCAATCATTCAACGACCCCCGACCCCTCCGACGGCAGGGCCCCC	74
Sequenz_3	421	TCCCCCCACCGAAAGCAATCATTCAACGACCCCCGACCCCTCCGACGGCAGGGCCCCC	480
Sequenz_1	480	GACCTCCCAGGCGGAC CGCCCTCCCTCCCGCGCGGGGTTCCCGGGCCGGCGAGAGGGC	539
Sequenz_2	75	GACCTCCCAGGCGGAC CGCCCTCCCTCCCGCGGGGTTCCCGGGCCGGCGAGAGGGC	133
Sequenz_3	481	GACCTCCCAGGCGGAC CGCCCTCCCTCCCGCGCGGGGTTCCCGGGCCGGCGAGAGGGC	540
Sequenz_1	540	GCGAGCAACAGCCGAGGCCATGGAGGTGACGGCGGACCAGCCGCGCTGGGTGAGGCCAC	599
Sequenz_2	134	GCGAGCAACAGCCGAGGCCATGGAGGTGACGGCGGACCAGCCGCGCTGGGTGAGGCCAC	193
Sequenz_3	541	GCGAGCAACAGCCGAGGCCATGGAGGTGACGGCGGACCAGCCGCGCTGGGTGAGGCCAC	600
Sequenz_1	600	CACCCCCCGGTGCTCA ACGGGCAGCACCCGGACACGCACCCGGGCTCAGCCACTCC	659
Sequenz_2	194	CACCCCCCGGTGCTCA ACGGGCAGCACCCGGACACGCACCCGGGCTCAGCCACTCC	253
Sequenz_3	601	CACCCCCCGGTGCTCA ACGGGCAGCACCCGGACACGCACCCGGGCTCAGCCACTCC	660
Sequenz_1	660	TACATGGACGGCGC AGTACCCGCTGCCGGAGGGTGGATGTGCTTTTAAACATCGAC	719
Sequenz_2	254	TACATGGACGGCGC AGTACCCGCTGCCGGAGGGTGGATGTGCTTTTAAACATCGAC	313
Sequenz_3	661	TACATGGACGGCGC AGTACCCGCTGCCGGAGGGTGGATGTGCTTTTAAACATCGAC	720
Sequenz_1	720	GGTCAAGGCAACCAACG TCCCCTACTACGGAAACTCGGTACGGCACGGTGCAGAGG	779
Sequenz_2	314	GGTCAAGGCAACCAACG TCCCCTACTACGGAAACTCGGTACGGCACGGTGCAGAGG	373
Sequenz_3	721	GGTCAAGGCAACCAACG TCCCCTACTACGGAAACTCGGTACGGCACGGTGCAGAGG	780
Sequenz_1	780	TACCTCCGACCCACC ACGGGAGCCAGGTGTGCCGGCCCTCTGCTTCATGGATCCCTA	839
Sequenz_2	374	TACCTCCGACCCACC ACGGGAGCCAGGTGTGCCGGCCCTCTGCTTCATGGATCCCTA	433
Sequenz_3	781	TACCTCCGACCCACC ACGGGAGCCAGGTGTGCCGGCCCTCTGCTTCATGGATCCCTA	840
Sequenz_1	840	CCCTGGCTGGACGGCG GCAGGACCCCTGGCAGCCACACGCCCTCCCCCTGGAATCTC	899
Sequenz_2	434	CCCTGGCTGGACGGCG GCAGGACCCCTGGCAGCCACACGCCCTCCCCCTGGAATCTC	493
Sequenz_3	841	CCCTGGCTGGACGGCG GCAGGACCCCTGGCAGCCACACGCCCTCCCCCTGGAATCTC	900
hgd40			
Sequenz_1	900	AGCCCCCTCTCCAAAGACGTCCATCCACACGGCTCCCCGGGCCCCCTCCGTCTACCCC	959
Sequenz_2	494	AGCCCCCTCTCCAAAGACGTCCATCCACACGGCTCCCCGGGCCCCCTCCGTCTACCCC	553
Sequenz_3	901	AGCCCCCTCTCCAAAGACGTCCATCCACACGGCTCCCCGGGCCCCCTCCGTCTACCCC	960
Sequenz_1	960	CCGGCCCTCGTCCCTCT CTTGTCGGGGGGCACGCCAGCCGCACCTCTCACCTTCCG	1019
Sequenz_2	554	CCGGCCCTCGTCCCTCT CTTGTCGGGGGGCACGCCAGCCGCACCTCTCACCTTCCG	613
Sequenz_3	961	CCGGCCCTCGTCCCTCT CTTGTCGGGGGGCACGCCAGCCGCACCTCTCACCTTCCG	1020
Sequenz_1	1020	CCCACCCCGCCGAAGGACGTCTCCCGGACCCATCGCTGTCCACCCAGGCTCGGCCGGC	1079
Sequenz_2	614	CCCACCCCGCCGAAGGACGTCTCCCGGACCCATCGCTGTCCACCCAGGCTCGGCCGGC	673
Sequenz_3	1021	CCCACCCCGCCGAAGGACGTCTCCCGGACCCATCGCTGTCCACCCAGGCTCGGCCGGC	1080

Sequenz_1	1080	TGGGCCCGCAGGACG AGAAAGAGTGCCTCAAGTACCAGGTGCCCTGCCCGACAGCATG	1139
Sequenz_2	674	TGGGCCCGCAGGACG AGAAAGAGTGCCTCAAGTACCAGGTGCCCTGCCCGACAGCATG	733
Sequenz_3	1081	TGGGCCCGCAGGACG AGAAAGAGTGCCTCAAGTACCAGGTGCCCTGCCCGACAGCATG	1140
Sequenz_1	1140	AAGCTGGAGTCGTCCC ACTCCCGTGGCAGCAGTACCGCCCTGGGTGGAGCCTCCCGT	1199
Sequenz_2	734	AAGCTGGAGTCGTCCC ACTCCCGTGGCAGCAGTACCGCCCTGGGTGGAGCCTCCCGT	793
Sequenz_3	1141	AAGCTGGAGTCGTCCC ACTCCCGTGGCAGCAGTACCGCCCTGGGTGGAGCCTCCCGT	1200
Sequenz_1	1200	ACCCACCAACCCATCA CCACCTACCCGCCCTACGTGCCCGAGTACAGCTCCGGACTCTTC	1259
Sequenz_2	794	ACCCACCAACCCATCA CCACCTACCCGCCCTACGTGCCCGAGTACAGCTCCGGACTCTTC	853
Sequenz_3	1201	ACCCACCAACCCATCA CCACCTACCCGCCCTACGTGCCCGAGTACAGCTCCGGACTCTTC	1260
Sequenz_1	1260	CCCCCCAGCAGCTGC TGGGGGCTCCCCCACCGCTTCGGATGCAAGTCCAGGCCAAG	1319
Sequenz_2	854	CCCCCCAGCAGCTGC TGGGGGCTCCCCCACCGCTTCGGATGCAAGTCCAGGCCAAG	913
Sequenz_3	1261	CCCCCCAGCAGCTGC TGGGGGCTCCCCCACCGCTTCGGATGCAAGTCCAGGCCAAG	1320
Sequenz_1	1320	GCCCCGGTCCAGCACAG AAGGCAGGGAGTGTGTGAACGTGGGCAACCTCGACCCACTG	1379
Sequenz_2	914	GCCCCGGTCCAGCACAG --- GCAGGGAGTGTGTGAACGTGTGGGCAACCTCGACCCACTG	970
Sequenz_3	1321	GCCCCGGTCCAGCACAG AAGGCAGGGAGTGTGTGAACGTGTGGGCAACCTCGACCCACTG	1380
Sequenz_1	1380	TGGCGGGAGATGGCA CGGGACACTACCTGTGCAACGCCCTGCCGGCTCTATCACAAAATG	1439
Sequenz_2	971	TGGCGGGAGATGGCA CGGGACACTACCTGTGCAACGCCCTGCCGGCTCTATCACAAAATG	1030
Sequenz_3	1381	TGGCGGGAGATGGCA CGGGACACTACCTGTGCAACGCCCTGCCGGCTCTATCACAAAATG	1440
Sequenz_1	1440	AACGGACAGAACCGGC CCCTCATTAAGCCAAGGCAAGGCTGTGCAAGGCCAGGAGAGCA	1499
Sequenz_2	1031	AACGGACAGAACCGGC CCCTCATTAAGCCAAGGCAAGGCTGTGCAAGGCCAGGAGAGCA	1090
Sequenz_3	1441	AACGGACAGAACCGGC CCCTCATTAAGCCAAGGCAAGGCTGTGCAAGGCCAGGAGAGCA	1500
Sequenz_1	1500	GGGACGTCTGTGCGA ACTGTCAAGACCACACAACACTCTGGAGGAGGAATGCCAAT	1559
Sequenz_2	1091	GGGACGTCTGTGCGA ACTGTCAAGACCACACAACACTCTGGAGGAGGAATGCCAAT	1150
Sequenz_3	1501	GGGACGTCTGTGCGA ACTGTCAAGACCACACAACACTCTGGAGGAGGAATGCCAAT	1560
Sequenz_1	1560	GGGGACCCCTGTCTGCA ATGCCGTGTTCTACTACAAGCTTCACAATTAAACAGACCC	1619
Sequenz_2	1151	GGGGACCCCTGTCTGCA ATGCCGTGTTCTACTACAAGCTTCACAATTAAACAGACCC	1210
Sequenz_3	1561	GGGGACCCCTGTCTGCA ATGCCGTGTTCTACTACAAGCTTCACAATTAAACAGACCC	1620
Sequenz_1	1620	CTGACTATGAAGAAGG AAGGCATCCAGACCAAGAAACCGAAAAATGTCTAGCAAATCCAA	1679
Sequenz_2	1211	CTGACTATGAAGAAGG AAGGCATCCAGACCAAGAAACCGAAAAATGTCTAGCAAATCCAA	1270
Sequenz_3	1621	CTGACTATGAAGAAGG AAGGCATCCAGACCAAGAAACCGAAAAATGTCTAGCAAATCCAA	1680
Sequenz_1	1680	AAAGTGCACAAAGTCGATGACTCACTGGAGGACTTCCCCAAGAACAGCTCGTTAACCG	1739
Sequenz_2	1271	AAAGTGCACAAAGTCGATGACTCACTGGAGGACTTCCCCAAGAACAGCTCGTTAACCG	1330
Sequenz_3	1681	AAAGTGCACAAAGTCGATGACTCACTGGAGGACTTCCCCAAGAACAGCTCGTTAACCG	1740
Sequenz_1	1740	GCCGCCCTCTCCAGAC ACATGTCTCCCTGAGCCACATCTGCCCTTCAGCCACCTCCAGC	1799
Sequenz_2	1331	GCCGCCCTCTCCAGAC ACATGTCTCCCTGAGCCACATCTGCCCTTCAGCCACCTCCAGC	1390
Sequenz_3	1741	GCCGCCCTCTCCAGAC ACATGTCTCCCTGAGCCACATCTGCCCTTCAGCCACCTCCAGC	1800
Sequenz_1	1800	CACATGCTGACCAACGC CCACGCCGATGCAACCCGCATCCAGCTGTCTTTGGACACAC	1859
Sequenz_2	1391	CACATGCTGACCAACGC CCACGCCGATGCAACCCGCATCCAGCTGTCTTTGGACACAC	1450
Sequenz_3	1801	CACATGCTGACCAACGC CCACGCCGATGCAACCCGCATCCAGCTGTCTTTGGACACAC	1860
Sequenz_1	1860	CACCCCTCCAGCATGG TCACCGCCATGGGTTAGAGGCCCTGCTCGATGCTCACAGGGCCCC	1919
Sequenz_2	1451	CACCCCTCCAGCATGG TCACCGCCATGGGTTAGAGGCCCTGCTCGATGCTCACAGGGCCCC	1510
Sequenz_3	1861	CACCCCTCCAGCATGG TCACCGCCATGGGTTAGAGGCCCTGCTCGATGCTCACAGGGCCCC	1920
Sequenz_1	1920	CAGCGAGAGTCCTGC AGTCCCTTTCGACTTCGATTTTGCAAGGAGCAGTATCATGAAGC	1979
Sequenz_2	1511	CAGCGAGAGTCCTGC AGTCCCTTTCGACTTCGATTTTGCAAGGAGCAGTATCATGAAGC	1570
Sequenz_3	1921	CAGCGAGAGTCCTGC AGTCCCTTTCGACTTCGATTTTGCAAGGAGCAGTATCATGAAGC	1980
Sequenz_1	1980	CTAAACCGCATGGATA TATGTTTTGAAGGCAGAAAGCAAATTATGTTGCCACTTGC	2039
Sequenz_2	1571	CTAAACCGCATGGATA TATGTTTTGAAGGCAGAAAGCAAATTATGTTGCCACTTGC	1630
Sequenz_3	1981	CTAAACCGCATGGATA TATGTTTTGAAGGCAGAAAGCAAATTATGTTGCCACTTGC	2040
Sequenz_1	2040	AAAGGAGCTCACTGTG GTGTCTGTTCCAACCACTGAATCTGGACCCCATCTGTGAATA	2099
Sequenz_2	1631	AAAGGAGCTCACTGTG GTGTCTGTTCCAACCACTGAATCTGGACCCCATCTGTGAATA	1690
Sequenz_3	2041	AAAGGAGCTCACTGTG GTGTCTGTTCCAACCACTGAATCTGGACCCCATCTGTGAATA	2100

Sequenz_1	2100	AGCCATTCTGACTCAT ATCCCCTATTTAACAGGGTCTCTAGTGCTGTGAAAAAAAAA-T	2158
Sequenz_2	1691	AGCCATTCTGACTCAT ATCCCCTATTTAACAGGGTCTCTAGTGCTGTGAAAAAAAAAAT	1750
Sequenz_3	2101	AGCCATTCTGACTCAT ATCCCCTATTTAACAGGGTCTCTAGTGCTGTGAAAAAAAAAAT	2160
Sequenz_1	2159	GCTGAACATTGCATAT AACTTATATTGTAAGAAAATACTGTACAATGACTTTATTGCATCT	2218
Sequenz_2	1751	CCTGAACATTGCATAT AACTTATATTGTAAGAAAATACTGTACAATGACTTTATTGCATCT	1810
Sequenz_3	2161	GCTGAACATTGCATAT AACTTATATTGTAAGAAAATACTGTACAATGACTTTATTGCATCT	2220
Sequenz_1	2219	GGGTAGCTGTAAGGC A TGAAGGGATGCCAAGAAGTTAACGGAAATATGGGAGAAATAGTG	2278
Sequenz_2	1811	GGGTAGCTGTAAGGC A TGAAGGGATGCCAAGAAGTTAACGGAAATATGGGAGAAATAGTG	1870
Sequenz_3	2221	GGGTAGCTGTAAGGC A TGAAGGGATGCCAAGAAGTTAACGGAAATATGGGAGAAATAGTG	2280
Sequenz_1	2279	GAAATTAAAGAGAAA ACTAGGTCTGATATTCAAATGGACAAACTGCCAGTTTGTTCCTT	2338
Sequenz_2	1871	GAAATTAAAGAGAAA ACTAGGTCTGATATTCAAATGGACAAACTGCCAGTTTGTTCCTT	1930
Sequenz_3	2281	GAAATTAAAGAGAAA ACTAGGTCTGATATTCAAATGGACAAACTGCCAGTTTGTTCCTT	2340
Sequenz_1	2339	TCACTGGCCACAGTTG TTTGATGCATTAAAAGAAAATAAAAAAGAAAAAGAGAAAAG	2398
Sequenz_2	1931	TCACTGGCCACAGTTG TTTGATGCATTAAAAGAAAATAAAAAAGAAAAAGAGAAAAG	1990
Sequenz_3	2341	TCACTGGCCACAGTTG TTTGATGCATTAAAAGAAAATAAAAAAGAAAA-GAGAAAAG	2399
Sequenz_1	2399	A-----	2399
Sequenz_2	1991	AAAAAAAAGAAAAA GTTGTAGGCCAATCATTGTTCAAAGCTGTTGCCCTCTGC	2050
Sequenz_3	2400	AAAAAAAAGAAAAA GTTGTAGGCCAATCATTGTTCAAAGCTGTTGCC-TCTGC	2458
Sequenz_1	*****	-----	*****
Sequenz_2	2051	GGAAATACCAGTTCTG GGCAATCAGTGTACCGTCACCAAGTTGCCATTGAGGGTTTCAG	2110
Sequenz_3	2459	GGAAATACCAGTTCTG GGCAATCAGTGTACCGTCACCAAGTTGCCATTGAGGGTTTCAG	2518
Sequenz_1	*****	-----	*****
Sequenz_2	2111	AGAGCCTTTCTAGG CCTACATGCTTGTGAACAAGTCCTGTAAATTGTTGTATG	2170
Sequenz_3	2519	AGAGCCTTTCTAGG CCTACATGCTTGTGAACAAGTCCTGTAAATTGTTGTATG	2578
Sequenz_1	*****	-----	*****
Sequenz_2	2171	TATAATTCAAAGCAC CAAAATAAGAAAAGATGTAGATTATTCATCATATTACAGAC	2230
Sequenz_3	2579	TATAATTCAAAGCAC CAAAATAAGAAAAGATGTAGATTATTCATCATATTACAGAC	2638
Sequenz_1	*****	-----	*****
Sequenz_2	2231	CGAACTGTTGTATAAA TTATTTACTGCTAGCTTAAGAACTGCCCTTTGTTGTT	2290
Sequenz_3	2639	CGAACTGTTGTATAAA TTATTTACTGCTAGCTTAAGAACTGCCCTTTGTTGTT	2698
Sequenz_1	*****	-----	*****
Sequenz_2	2291	GTTTCAATATTTCCCTCTCTCAATTTCGGTTGAATAAAACTAGATTACATTG	2350
Sequenz_3	2699	GTTTCAATATTTCCCTCTCTCAATTTCGG-----	2731
Sequenz_1	*****	-----	*****
Sequenz_2	2351	GCAAAAAAA	2365
Sequenz_3	*****	-----	*****

GGCGCCGTCTGATACTTCAAGAAAGAATGCATTCCCTGTAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAACTGAGAGAGGGAGAGAGAGAGAACAAGAGAGAGAGACGG
AGGGAGAGCGAGACAGAGCGAGCAACGCAATCTGACCGAGCAGGTCGTAC
GCCGCCGCGCTCCCTCTCTGCTCTCGCTACCCAGGTGACCCGAGG
AGGGACTCCGCCTCCGAGCGGCTGAGGACCCCGGTGAGGGAGGCCTGGC
TCGCAGAATTGCAAGTCAGTCGCCCCCTTTTACAACCTGGTCCCCGTTTA
TTCTGCCATACCCAGTTTGATTTGTCTTCCCCTCTCTTGC
TAAACGACCCCTCCAAGATAATTTAAAAACCTCTCCTTGCTCACC
TTGCTTCCCAGCCTTCCCCTCCCCAACCGAAAGCAAATCATCACAGA
CCCCCGACCCCTCCGAGGGAGGCCCCCGACCTCCCAGGGAGCC
CTCCCCCTCCCCGCGCGGGTCTGGGGCCGGCGAGAGGGCGCAGCACAG
CCGAGGCCATGGAGGTGACGGCGGACCAGCCGCGCTGGGTGAGCCACCAC
CACCCCGCGTGTCAACGGCAGCACCCGGACACCGACCACCCGGGCT
CAGCCACTCTACATGGACCCGGGAGTACCCGCTGCCGGAGGGTGG
ATGTGCTTTAACATGCAAGTCAGGCAAGGCAACCACGTCCCGCCCTACTAC
GGAAAACCTGGTCAGGGCCACGGTGCAGAGGTACCCCTCGACCCACCG
GAGCCAGGTGTGCCGCCGCTCTGTTCATGGATCCCTACCCCTGGCTGG
ACGGGGCAAAGCCCTGGCAGCCACCAACCGCTCCCCCTGGAATCTC
AGCCCCCTCTCCAAGACGTCCATCCACACGGCTCCCCGGGCCCCCTCTC
CGTCTACCCCCGGCCTCGTCTCTCTGTCGGGGGCCAGCCAGCC
CGCACCTCTCACCTTCCCAGCCACCCGGCGAAGGACGTCTCCCGGAC
CCATCGCTGTCCAACCCAGGCTCGGCCGGCTCGGCCGGCAGGACGAGAA
AGAGTGCCTCAAGTACCAAGGTGCCCCCTGCCGACAGCATGAAGCTGGAGT
CGTCCCACTCCCGTGGCAGCATGACCCGCTGGGGCTGGAGGCTOCTCGTCG
ACCCACCAACCCCATCACCACCTACCCGCTACGTGCCGAGTACAGCTC
CGGACTCTTCCCCCCCAGCAGCCTGCTGGGGCTCCCCCACCGGCTTCG
GATGCAAGTCCAGGCCAAGGCCGGTCCAGCACAGAAGGAGGGAGTGT
GTGAACCTGGGGCAACCTCGACCCCCACTGTGGCGGAGATGGCACGGG
ACACTACCTGTGCAACGCCCTGCCGGCTCATCACAAAATGAACGGACAGA
ACCGGCCCTCATTAAGCCAAGCGAAGGCTGTCAGGCCAGGAGAGCA
GGGACGTCCTGCGAAGTCAAGACCAACCAACACTCTGGAGGAG
GAATGCCAATGGGACCCCTGTCGCAATGCCCTGGCTCTACTACAAGC
TTCACAATATTAACAGACCCCTGACTATGAAGAAGGAAGGCACTCCAGACC
AGAAACCGAAAATGTCTAGCAAATCCAAAAGTGCACAAAATGCA
CTCACTGGAGGACTTCCCAAGAACAGCTGTTAACCCGGCCGCCCCCT
CCAGACACATGTCCTCCCTGAGCCACATCTGCCCTCAGCCACCCAGC
CACATGCTGACCACGCCACGCCGATGCCACCCGCCATCCAGCCTGTCCTT
TGGACCACACCACCCCTCCAGCATGGTCACCGCCATGGTTAGAGCCCTG
CTCGATGCTCACAGGCCAGCAGAGTCCCTGCACTCCCTTCGACT
TGCATTTTGCAAGGAGCAGTATCATGAAGCCTAACCGCATGGATATATG
TTTTGAAGGCAAGCAAAATTATGCTGCCACTTGCAAGGAGGCTC
ACTGTGGTGTCTGTTCCAACCACTGAATCTGGACCCCATCTGTGAATA
AGCCATTCTGACTCATATCCCTATTTAACAGGGCTCTAGTGTGTGAA
AAAAAAATGCTGAACATGCACTATAACTTATATGTAAGAAATACTGT
ACAATGACTTTATTGCACTGGTAGCTGTAAGGCACTGAAGGATGCCAAG
AAGTTAAGGAATATGGGAGAAATAGTGTGGAAATTAAGAAGAAACTAGG
TCTGATATTCAAATGGACAAACTGCCAGTTTGTCTTCCCTTCACTGGCCA
CAGTTGTTGATGCACTAAAGAAAATAAAAAGAAAAAGAGAAAAGA
AAAAAAAGAAAAAGTGTAGGCCATCATTGCTCAAGCTGTTGGCC
TCTGCCAAAGGAATACCACTGCTGGCAATCAGTGTACCGCTACCCAGT
TGCCATGAGGGTTCTAGAGAGGCCCTTCTAGGCTACATGCTTGTGA
ACAAGTCCCTGTAATTGTTGTTGTATGTATAATTCAAAGCACCAAAATA
AGAAAAGATGTAGATTATTCATCATATTATACAGACCGAACTGTTGTA
TAAATTATTTACTGCTAGCTTAAGAAGTGCCTTCTTCGTTGTTGTTG
TTCAATATTTCTCTCTCAATTTC

Fig. 4 A

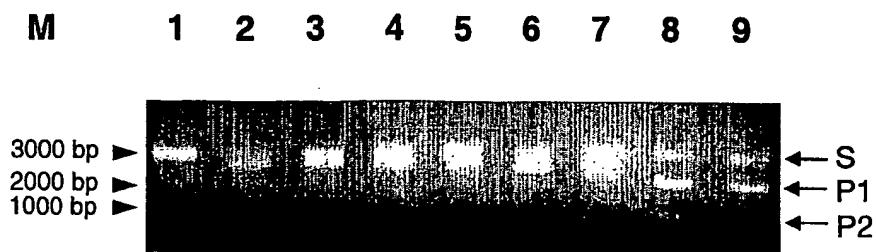


Fig. 5

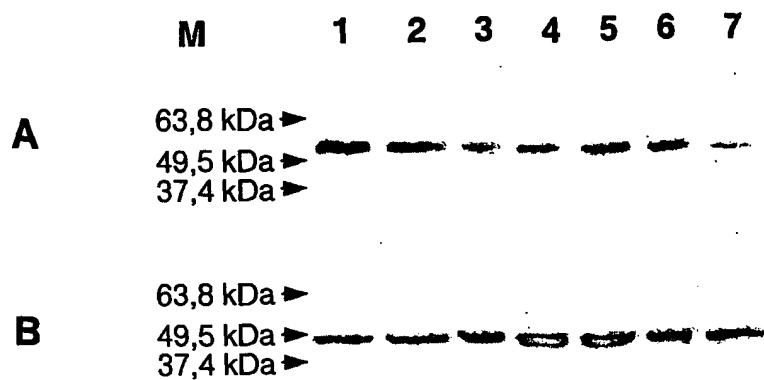


Fig. 6

Fig. 7

Name	DNAzyme Sequenz
td1	TGGCTTCTAggctagctacaacgaGCCCTCGTC
td2	GGGCTCTGAggctagctacaacgaGCCTGGCTT
td3	GGGACCCCAGgctagctacaacgaCGGAGCCCG
td4	GGTGGGGGAGgctagctacaacgaCCCACCGGA
td5	GGCGGGGGAGgctagctacaacgaCCGAGGGCC
td6	GGGCTGGGAGgctagctacaacgaGGGCAGGGA
td7	CGTCGAGGAGgctagctacaacgaCCGCCCTC
td8	GGGCTGGCAGgctagctacaacgaCTTCCCGTA
td9	CGATGCCCAggctagctacaacgaCCGGGGCGG
td10	GCTCCACGAGgctagctacaacgaGCCCATCCG
td11	CCGGCTCCAGgctagctacaacgaGATGCCAT
td12	TCTCCGCAAGgctagctacaacgaCCGGCTCCA
td13	CCGTCAGCAGgctagctacaacgaGTCTCCGCA
td14	TCCCCGGCAGgctagctacaacgaCGGCTCGGT
td15	CCCCCGCGAGgctagctacaacgaGCTCGTCCG
td16	GTAGGGAGAGgctagctacaacgaCCCAGGCTG
td17	GGGCGGGCAGgctagctacaacgaCAAGGCGCC
td18	CGGGAAGGAGgctagctacaacgaTCGCCCGCG
td19	TAGTCCTCAGgctagctacaacgaGCGGCCCCG
td20	TCCCCGACAGgctagctacaacgaCTCCAGTCC
td21	TTTCCCCGAGgctagctacaacgaACCTCCAGT
td22	TGAGCGCGAGgctagctacaacgaCCTCAGTTT
td23	GGACCACAAAGgctagctacaacgaAGGTGGTTG
td24	CTTGGACCAAGgctagctacaacgaAACAGGTGG
td25	AAACTTGGAGgctagctacaacgaCACAAACAGG
td26	CTGATTAAAGgctagctacaacgaTTGGACCAC
td27	TGGTGCTGAGgctagctacaacgaTAAACTTGG
td28	TGATGATCAGgctagctacaacgaCTCTGTCTG
td29	TGGTGATGAGgctagctacaacgaCATCTCTGT
td30	GCTGGTGAGgctagctacaacgaGATCATCTC
td31	ATGGGAACAGgctagctacaacgaCCGCCGTCC
td32	GAATGGGAAGgctagctacaacgaATCCGCCGT
td33	TGACAGGAAAGgctagctacaacgaGGGAACATC
td34	AGTAAATGAGgctagctacaacgaAGGAATGGG
td35	CACAGTAAAGgctagctacaacgaGACAGGAAT
td36	GCCCGGCCAGgctagctacaacgaAGTAAATGA
td37	CCACAAACAGgctagctacaacgaCCTGTAGTG
td38	GTCCACAAAAGgctagctacaacgaATCCTGTAG
td39	CCACGTCCAGgctagctacaacgaAAACATCCT
td40	CCAAGACCAGgctagctacaacgaGTCCACAAA
td41	CCACCAAGAGgctagctacaacgaCACGTCCAC
td42	GCTGGTCCAGgctagctacaacgaCAAGACCAC
td43	GCTCTGGTAGgctagctacaacgaCGCCAGTGG
td44	CTGCACCCAGgctagctacaacgaTTGCCGCTC
td45	CACACTGCAAGgctagctacaacgaCCACTTGCC
td46	CTTTCACAGgctagctacaacgaTGCACCCAC
td47	GCCTTTCCAGgctagctacaacgaACTGCACCC
td48	TTCTGGCAAGgctagctacaacgaGCTGCCCTC

Name	DNAzyme Sequenz
TD49	GTGGACGTAggctagctacaacgaAGGCCGGTT
TD50	CCGGGTGGAggctagctacaacgaGTACAGGCG
TD51	CCTGGCGCAggctagctacaacgaCCAGTGCAC
TD52	CAAATGAAAaggctagctacaacgaTTCCCTGGCG
TD53	TTTCCCCAAAggctagctacaacgaGAAACTTCC
TD54	ATTGTTGGAggctagctacaacgaGCCCCCTTG
TD55	TGGGTACACAggctagctacaacgaTGTGGACG
TD56	TCTGGTCAggctagctacaacgaATTGTTGGA
TD57	GCACAATCAGgctagctacaacgaCTGGGTCAC
TD58	GGAGCACAAggctagctacaacgaCATCTGGGT
TD59	ACTGGAGCAGgctagctacaacgaAATCATCTG
TD60	ATGGAGGGAggctagctacaacgaTGAGCACA
TD61	TGGTACTTAggctagctacaacgaGGAGGGACT
TD62	GGGCTGGTAggctagctacaacgaTTATGGAGG
TD63	TCAACGATAggctagctacaacgaGCAGCCGGG
TD64	CCTCAACGAggctagctacaacgaATGCAGCCG
TD65	TCACCTCAAggctagctacaacgaGATATGCAG
TD66	CGTCGTTCAggctagctacaacgaCTAACGAT
TD67	GTAAAGATAggctagctacaacgaGCGTGTGG
TD68	AAGTAAAGAGgctagctacaacgaATGCGTGT
TD69	GGCAATGAAggctagctacaacgaTGGGTTCT
TD70	TCACGGCAAaggctagctacaacgaGAAGTGGGT
TD71	AGGCAGTCAGgctagctacaacgaGGCAATGAA
TD72	ATCTCGGCAggctagctacaacgaTCTGGTAGG
TD73	GCTGAGTAAggctagctacaacgaCTCGGCATT
TD74	TATTATCAAaggctagctacaacgaTTTCAGCTG
TD75	GGGTTATTAggctagctacaacgaCAATTTCA
TD76	AAGGGGTTAggctagctacaacgaTATCAATT
TD77	CTCCCGGAAggctagctacaacgaCCTTGGA
TD78	GTACATGGAggctagctacaacgaTCAAAGTTC

Fig. 8**Multiple Sequenz Alignments T-bet**

<u>Seq_1</u>	1	<u>CGGCCCCTGGAGAGGAAGCCCGAGAGCTGCCGCGCCCTGCCGGACGAGGGCGTAGAAG</u>	60
<u>Seq_2</u>	1	<u>CGGCCCCTGGAGAGGAAGCCCGAGAGCTGCCGCGCCCTGCCGGACGAGGGCGTAGAAG</u>	60
<u>Seq_1</u>	61	<u>CCAGGCCTCAGAGCCCCGGCTCCGGTGGGTCCCCCACCCGGCCCTCGGTCCCCGCC</u>	120
<u>Seq_2</u>	61	<u>CCAGGCCTCAGAGCCCCGGCTCCGGTGGGTCCCCCACCCGGCCCTCGGTCCCCGCC</u>	120
<u>Seq_1</u>	121	<u>CCTGCTCCCTGCCATCCCAGCCACGCGACCCCTCGCGCGCGAGGGCGGGTCCCTCG</u>	180
<u>Seq_2</u>	121	<u>CCTGCTCCCTGCCATCCCAGCCACGCGACCCCTCGCGCGCGAGGGCGGGTCCCTCG</u>	180
<u>Seq_1</u>	181	<u>ACGGCTACGGAAAGGTGCCAGCCGCCCCGATGGCATCGTGGAGCCGGTTGCGGAGA</u>	240
<u>Seq_2</u>	181	<u>ACGGCTACGGAAAGGTGCCAGCCGCCCCGATGGCATCGTGGAGCCGGTTGCGGAGA</u>	240
<u>Seq_1</u>	241	<u>CATGCTGACGGCACCGAGCCGATGCCGGGAGCGACGAGGGCGGGCGCTGGCGCCGA</u>	300
<u>Seq_2</u>	241	<u>CATGCTGACGGCACCGAGCCGATGCCGGGAGCGACGAGGGCGGGCGCTGGCGCCGA</u>	300
<u>Seq_1</u>	301	<u>CCCGCAGCA<u>CGCTACTTCTACCCGGAGCCGGCGCGCAGGACCGGACGAGCTCGCGG</u></u>	360
<u>Seq_2</u>	301	<u>CCCGCAGCA<u>CGCTACTTCTACCCGGAGCCGGCGCGCAGGACCGGACGAGCTCGCGG</u></u>	360
<u>Seq_1</u>	361	<u>GGGCGGAGCCCTGGGTCTCCCTACCCGGGGGGCGCTTGGTGCCCGCCCCCGAGCCG</u>	420
<u>Seq_2</u>	361	<u>GGGCGGAGCCCTGGGTCTCCCTACCCGGGGGGCGCTTGGTGCCCGCCCCCGAGCCG</u>	420
<u>Seq_1</u>	421	<u>CTTCCTTGGAGCCTACGCTAACCGCCGCACCCCAAGCGGCCGCTTCCCGGGCGGG</u>	480
<u>Seq_2</u>	421	<u>CTTCCTTGGAGCCTACGCTAACCGCCGCACCCCAAGCGGCCGCTTCCCGGGCGGG</u>	480
<u>Seq_1</u>	481	<u>CGAGTCCTTCCGCCGCCGGACGCCGAGGGCTACCAAGCCGGCGAGGGCTACGCCG</u>	540
<u>Seq_2</u>	481	<u>CGAGTCCTTCCGCCGCCGGACGCCGAGGGCTACCAAGCCGGCGAGGGCTACGCCG</u>	540
<u>Seq_1</u>	541	<u>CCCGGACCCGGCGCCGGCTCTACCCGGGGCCGCGTGAAGGACTACCGCCTACCGCGG</u>	600
<u>Seq_2</u>	541	<u>CCCGGACCCGGCGCCGGCTCTACCCGGGGCCGCGTGAAGGACTACCGCCTACCGCGG</u>	600
<u>Seq_1</u>	601	<u>ACTGGAGGTGTGGGAAACTGAGGTCGCGCTCAACAACCACCTGTTGTTCCAAGTT</u>	660
<u>Seq_2</u>	601	<u>ACTGGAGGTGTGGGAAACTGAGGTCGCGCTCAACAACCACCTGTTGTTCCAAGTT</u>	660
<u>Seq_1</u>	661	<u>TAATCAGCACAGACAGAGATGATCATACCAAGCAGGGACGGCGATGTTCCCATTCCT</u>	720
<u>Seq_2</u>	661	<u>TAATCAGCACAGACAGAGATGATCATACCAAGCAGGGACGGCGATGTTCCCATTCCT</u>	720
<u>Seq_1</u>	721	<u>GTCATTTACTGTGGCCGGGCTGGAGCCACCAGCCACTACAGGATGTTGTCGACGTGGT</u>	780
<u>Seq_2</u>	721	<u>GTCATTTACTGTGGCCGGGCTGGAGCCACCAGCCACTACAGGATGTTGTCGACGTGGT</u>	780
<u>Seq_1</u>	781	<u>CTTGGTGGACAGCACCACTGGCGTACCAAGCGGCAAGTGGGTGCAGTGTGGAAAGGC</u>	840
<u>Seq_2</u>	781	<u>CTTGGTGGACAGCACCACTGGCGTACCAAGCGGCAAGTGGGTGCAGTGTGGAAAGGC</u>	840
<u>Seq_1</u>	841	<u>CGAGGGCAGCATGCCAGGAAACCGCTGTACGTCCACCCGGACTCCCCAACACAGGAGC</u>	900
<u>Seq_2</u>	841	<u>CGAGGGCAGCATGCCAGGAAACCGCTGTACGTCCACCCGGACTCCCCAACACAGGAGC</u>	900
<u>Seq_1</u>	901	<u>GCACGGATGCCAGGAAGTTTCAATTGGAAACTAAAGCTCACAAACA<u>AGGGGGC</u></u>	960
<u>Seq_2</u>	901	<u>GCACGGATGCCAGGAAGTTTCAATTGGAAACTAAAGCTCACAAACA<u>AGGGGGC</u></u>	960
<u>Seq_1</u>	961	<u>GTCCAACAA<u>TGTGACCCAGATGATTGTCCTCCAGTCCCTCCATAAGTACCA<u>GGCCGGCT</u></u></u>	1020
<u>Seq_2</u>	961	<u>GTCCAACAA<u>TGTGACCCAGATGATTGTCCTCCAGTCCCTCCATAAGTACCA<u>GGCCGGCT</u></u></u>	1020
<u>Seq_1</u>	1021	<u>GCATATCGTTGGAGGTGAACGACGGAGAGCCAGAGGCACGCTGCAACGCTTCAAACACCA</u>	1080
<u>Seq_2</u>	1021	<u>GCATATCGTTGGAGGTGAACGACGGAGAGCCAGAGGCACGCTGCAACGCTTCAAACACCA</u>	1080
		<u>td69</u>	<u>td70</u>
<u>Seq_1</u>	1081	<u>TATCTTTACTTCCAAGAA<u>ACCCAGTTCA<u>TTGCCGTGACTGCC</u>ACCA<u>GAATGCCGAGAT</u></u></u>	1140
<u>Seq_2</u>	1081	<u>TATCTTTACTTCCAAGAA<u>ACCCAGTTCA<u>TTGCCGTGACTGCC</u>ACCA<u>GAATGCCGAGAT</u></u></u>	1140
<u>Seq_1</u>	1141	<u>TACTCAGCTGAAAATTGATAATAACCCCTTGCCAAAGGATTCCGGGAGA<u>ACTTGTGTC</u></u>	1200
<u>Seq_2</u>	1141	<u>TACTCAGCTGAAAATTGATAATAACCCCTTGCCAAAGGATTCCGGGAGA<u>ACTTGTGTC</u></u>	1200
<u>Seq_1</u>	1201	<u>CATGTACACATCTGGACACCAGCATCCCTCCCCGCCTGGACCCAA<u>CTGTCAATTCC</u></u>	1260
<u>Seq_2</u>	1201	<u>CATGTACACATCTGGACACCAGCATCCCTCCCCGCCTGGACCCAA<u>CTGTCAATTCC</u></u>	1260
<u>Seq_1</u>	1261	<u>TGGGGGAGATCACTACTCTCCCTCCACCAACCAGTATCCGTGTCAGCCGCTTCA</u>	1320
<u>Seq_2</u>	1261	<u>TGGGGGAGATCACTACTCTCCCTCCACCAACCAGTATCCGTGTCAGCCGCTTCA</u>	1320
<u>Seq_1</u>	1321	<u>CCCCGACCTTCCGGCCAGCGAAGGATGTGGTCCCCAGGCTTACTGGCTGGGGGCC</u>	1380
<u>Seq_2</u>	1321	<u>CCCCGACCTTCCGGCCAGCGAAGGATGTGGTCCCCAGGCTTACTGGCTGGGGGCC</u>	1380
<u>Seq_1</u>	1381	<u>CCGGGACACAGCTATGAGGCTGAGTTTCGAGCAGTCAGCATGAAGCTGCATTGCC</u>	1440
<u>Seq_2</u>	1381	<u>CCGGGACACAGCTATGAGGCTGAGTTTCGAGCAGTCAGCATGAAGCTGCATTGCC</u>	1440

<u>Seq_1</u>	1441	CTCTGCCCTGGGCCCACCATGTCTACTACCGAGGCCAGGAGTCCTGGCACCTGGAGC	1500
<u>Seq_2</u>	1441	CTCTGCCCTGGGCCACCATGTCTACTACCGAGGCCAGGAGTCCTGGCACCTGGAGC	1500
<u>Seq_1</u>	1501	TGGCTGGCCTGTGGCACCCAGTACCCCTCCAAAGATGGGCCGCCAGCTGGTCCCC	1560
<u>Seq_2</u>	1501	TGGCTGGCCTGTGGCACCCAGTACCCCTCCAAAGATGGGCCGCCAGCTGGTCCCC	1560
<u>Seq_1</u>	1561	TATGCGGACTCTGCCCATGGAACCCGGCCCTGGAGGCTCAGAGGGACGGGACAGAGGA	1620
<u>Seq_2</u>	1561	TATGCGGACTCTGCCCATGGAACCCGGCCCTGGAGGCTCAGAGGGACGGGACAGAGGA	1620
<u>Seq_1</u>	1621	CCAGGGTCCCCCTTGGTGTGGACTGAGATTGCCTCCATCGGCCGAATCCAGTGATT	1680
<u>Seq_2</u>	1621	CCAGGGTCCCCCTTGGTGTGGACTGAGATTGCCCATCGGCCGAATCCAGTGATT	1680
<u>Seq_1</u>	1681	AGGACTGGCGAAGGAGACTCTAAGGAGGCCGTGTCCCCATCCTTCAGTGGTGA	1740
<u>Seq_2</u>	1681	AGGACTGGCGAAGGAGACTCTAAGGAGGCCGTGTCCCCATCCTTCAGTGGTGA	1740
<u>Seq_1</u>	1741	CAGCTCCTCCCCGTCTGGGCCCTTCTCCTTTGATAAGGAAGCTGAAGGACAGTTTA	1800
<u>Seq_2</u>	1741	CAGCTCCTCCCCGTCTGGGCCCTTCTCCTTTGATAAGGAAGCTGAAGGACAGTTTA	1800
<u>Seq_1</u>	1801	TAACTATTTCCAACGTGAGCAGATGACATGATGAAAGGAACAGAACAGTGTATTAGG	1860
<u>Seq_2</u>	1801	TAACTATTTCCAACGTGAGCAGATGACATGATGAAAGGAACAGAACAGTGTATTAGG	1860
<u>Seq_1</u>	1861	TTGGAGGACACCGACTAATTTGGAAACGGATGAAGGACTGAGAAGGCCCGCTCCCTC	1920
<u>Seq_2</u>	1861	TTGGAGGACACCGACTAATTTGGAAACGGATGAAGGACTGAGAAGGCCCGCTCCCTC	1920
<u>Seq_1</u>	1921	TGGCCCTTCTCTGTTAGTTGGTGGGAAGTGGGCTCAAGAAGGATTGGGTT	1980
<u>Seq_2</u>	1921	TGGCCCTTCTCTGTTAGTTGGTGGGAAGTGGGCTCAAGAAGGATTGGGTT	1980
<u>Seq_1</u>	1981	CACCAGATGCTCCTGGCCACGATGAAACCTGAGAGGGGTGTCCCCATCCTC	2040
<u>Seq_2</u>	1981	CACCAGATGCTCCTGGCCACGATGAAACCTGAGAGGGGTGTCCCCATCCTC	2040
<u>Seq_1</u>	2041	TGCCCTAACTACAGTCGTTAACCTGGTGCTGCGCTTGCTTGGTTCCAGCTGGAGAA	2100
<u>Seq_2</u>	2041	TGCCCTAACTACAGTCGTTAACCTGGTGCTGCGCTTGCTTGGTTCCAGCTGGAGAA	2100
<u>Seq_1</u>	2101	AAGAAGACAAGAAAGTCTGGCATGAAGGAGCTTTCATCTAGTGGTGGAGGGT	2160
<u>Seq_2</u>	2101	AAGAAGACAAGAAAGTCTGGCATGAAGGAGCTTTCATCTAGTGGTGGAGGGT	2160
<u>Seq_1</u>	2161	CAGGTGTGGACATGGGAGCAGGAGACTCCACTTCTCTTGTACAGTAACCTAAC	2220
<u>Seq_2</u>	2161	CAGGTGTGGACATGGGAGCAGGAGACTCCACTTCTCTTGTACAGTAACCTAAC	2220
<u>Seq_1</u>	2221	CTTTTCGTTGGCATGTTGTTAATCCCTGATCCAAAAGAACAAACACGTATGTTATA	2280
<u>Seq_2</u>	2221	CTTTTCGTTGGCATGTTGTTAATCCCTGATCCAAAAGAACAAACACGTATGTTATA	2280
<u>Seq_1</u>	2281	ACCATCAGCCGCCAGGGTCAGGAAAGGACTCACCTGACTTGGACAGCTGGCTGGC	2340
<u>Seq_2</u>	2281	ACCATCAGCCGCCAGGGTCAGGAAAGGACTCACCTGACTTGGACAGCTGGCTGGC	2340
<u>Seq_1</u>	2341	TCCCCCTGCTCAAACACAGTGGGATCAGAGAAAAGGGCTGGAAAGGGGAATGGCC	2400
<u>Seq_2</u>	2341	TCCCCCTGCTCAAACACAGTGGGATCAGAGAAAAGGGCTGGAAAGGGGAATGGCC	2400
<u>Seq_1</u>	2401	ACATCTCAAGAAGCAAGATAATTGTTGTGGTGTGGGTGTGTGTTTTCTTT	2460
<u>Seq_2</u>	2401	ACATCTCAAGAAGCAAGATAATTGTTGTGGTGTGGGTGTGTGTTTTCTTT	2450
<u>Seq_1</u>	2461	TTCTTTCTTTTAATTTTGATGGGGAGGCTATTATGTAAGTGAAGTGGTGTCT	2520
<u>Seq_2</u>	****	-----	****
<u>Seq_1</u>	2521	GGATATATTCTTTGTCTCATCATTCTGAAAATAAACATAAAACTGTTAAAAAAA	2580
<u>Seq_2</u>	****	-----	****
<u>Seq_1</u>	2581	AAAAAAAAAA	2589
<u>Seq_2</u>	****	-----	****

CGGCCCCGCTGGAGAGGAAGCCCGAGAGCTGCCGCGCCTGCCGGACGAG
GGCGTAGAAGCCAGCGTCAAGCCCCGGCTCCGGTGGGTCCCCCACCC
GGCCCTCGGGTCCCCCGCCCCCTGCCTCCCAGCCACCGA
CCCTCTCGCGCGCGAGGGGGGGTCCCTGACGGCTACGGGAAGGTGCCA
GCCCGCCCCGGATGGGCATCGTGGAGCCGGTTGGAGACATGCTGACG
GGCACCGAGCCGATGCCGGGAGCGAGGGCCGGCCCTGGCGCCGA
CCCAGCACCCTACTTCTACCCGGAGCCGGCGCAGGACGGGACG
AGCGTCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG
GTGCCCGCCCCGGCGAGCCGTTCTTGAGGCTACGCCAACCGCCG
ACCCAGCGGCCGGCTTCCCCGGCGGGCGAGTCTTCCCCGCCG
CGGACGCCAGGGCTACCGCCGGGAGGGCTACGCCGGGGGGGG
CGCGCCGGGCTTACCCGGGGCGCGTGAGGACTACCGCCTACCCGCCG
ACTGGAGGTGTCGGGAAACTGAGGTCGCGCTACAACACCACGTGT
GGTCCAAGTTAATCAGCACAGACAGAGATGATCATCACCAAGCAGGG
CGGCGGATGTTCCCATTCTGTCAATTACTGTGGCCGGCTGGAGGCCAC
CAGCCACTACAGGATGTTGTGGACGTGGTCTTGGTGGACCAGCACCAC
GGCGGTACCAAGAGCGCAAGTGGGTGCAAGTGTGAAAGGCCAGGGCAGC
ATGCCAGGAAACCGCCTGTAAGTCCACCCGACTCCCCAACACAGGAGC
GCACTGGATGCCAGGAAGTTTCAATTGGGAAACTAAAGCTCACAAACA
ACAAGGGGGCGTCAACAATGTGACCCAGATGATTGTGCTCCAGTCCCTC
CATAAGTACCAAGCCCGGCTGCATATCGTTGAGGTGAACGACGGAGAGCC
AGAGGCAGCCTGCAACGCTTCCAACACGGCATATCTTACTTTCCAAGAAA
CCCAGTTCAATTGGCGTACTGCCTACCAAGAATGCCAGATTACTCAGCTG
AAAATTGATAATAACCCCTTGGCAAAGGATTCCGGGAGAACTTTGAGTC
CATGTACACATCTGTTGACACCAGCATCCCCCTCCCCGCTGGACCCA
GTCAATTCCCTGGGGAGATCACTACTCTCCTCTCCTACCAACCA
CCTGTCTCCAGCCGTTCTACCCCGACCTTCCCTGGCAAGGAGATGT
GGTCTCCCAGGCTTACTGGCTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG
CTGAGTTGAGCAAGTCAAGTGAAGCTGCATTCTGGCCCTTGCC
GGGCCACCATGTCCTACTACCGAGGCCAGGAGGTCTGGCACCTGGAGC
TGGCTGGCTGTGGCACCCAGTACCCCTCCAAGATGGGCCAGGAGATGT
GGTCTCCGCCCCATGGGGACTCTGCCATGGAACCCGGGGGGGGGGGG
GAGGGACGGGGACCAGAGGACAGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG
TGCCCCCAGTCCGGCGGAATCCAGTGAAGTCAAGTGGAGCTGGAG
CTAAGAGGAGGCCGTGTCCCCCTATCCTTCCAGTGGTGACAGCTCC
CCTGCTGGGGCCCTCTCTTGTGAAAGGAGCTGAAGGACAGTTTA
TAACATAATTCCCAACTGAGCAGATGATGAAAGGAACAGAAACAG
TGTTATTAGGTGGAGGACACCGACTAATTGGAAACGGATGAAGGAGC
GAGAAGGCCCGCTCCCTCTGGCCCTCTCTGTGTTAGTAGTGGTGGG
GAAGTGGGCTCAAGAAGGATTGGGTTCAACAGATGCTCTGGCC
ACGATGAAACCTGAGAGGGGTGTCCCCCTGCCCATCCTCTGCC
ACAGTCGTTACCTGGTGTGGCTTGTGCTTTGGTTCCAGCTGGAGA
AAGAAGACAAGAAAGTCTGGGCATGAAGGAGCTTTGCACTAGTGGG
TGGGAGGGCTCAGGTGTGGACATGGGAGCAGGAGACTCCACTTCTCC
TTTGTACAGTAACCTTCAACCTTCTGGCATGTGTGTTAATCCCTGA
TCCAAAAAGAACAAATACACGTATGTTATAACCATCAGCCGCCAGGGC
AGGGAAAGGACTCACCTGACTTGGACAGCTGCCCTGGCTCCCCCTGCT
CAAACACAGTGGGATCAGAGAAAAGGGGCTGGAAGGGGGAAATGGCCC
ACATCTCAAGAAGCAAGATATTGTTGTGGTGGTTGTGTGGTGTGTG
TTTTTCTTTCTTTCTTTTATTTTTGGATATATTCCCTTTGTCTTC
TGACTGAGAGTGGTGTGGATATAATTCCCTTTGTCTTC
TGAAAATAAACATAAAACTGTTAAAAAAAAAAAAAA

Fig. 8A

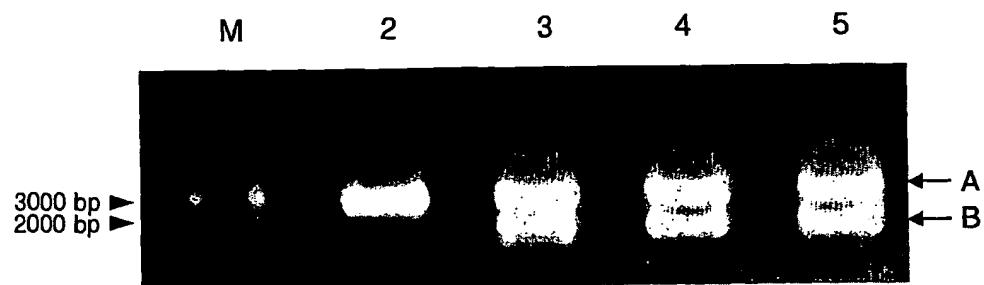
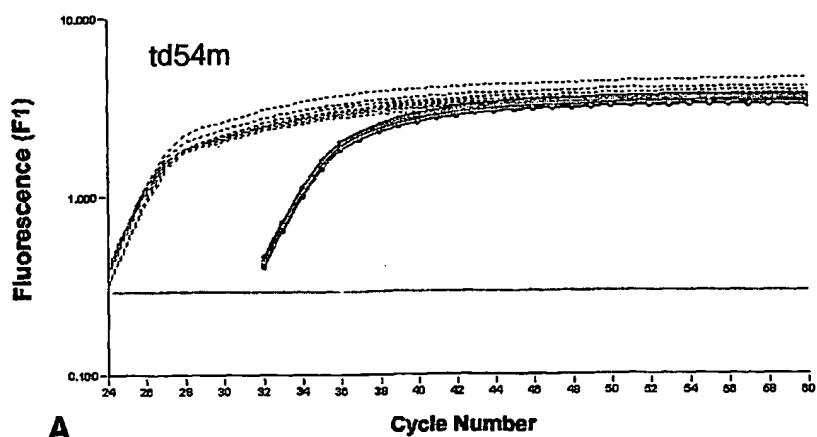
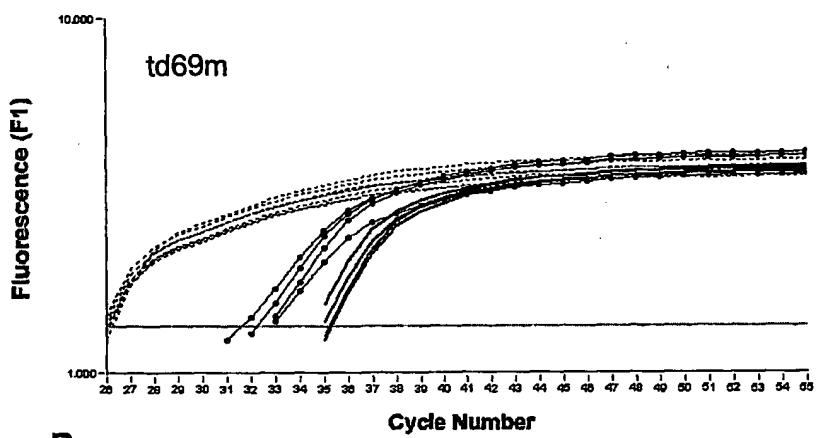
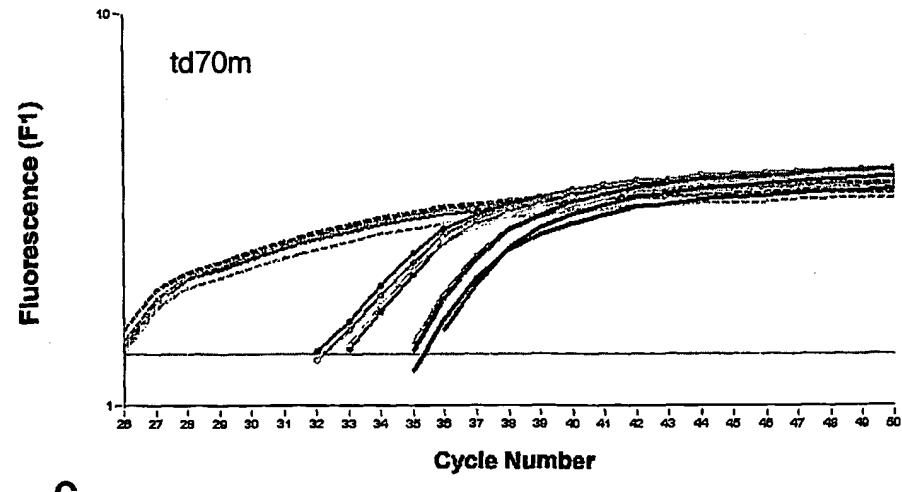


Fig. 9

**A****B****C****Fig. 10**

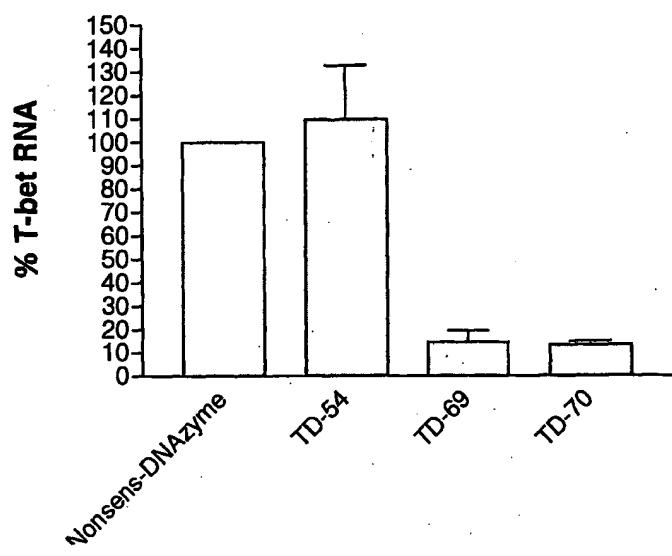


Fig. 11

Organization Applicant

Street : Kerkaderstr. 3
 City : Giessen
 State : Hessen
 Country : Deutschland
 PostalCode : 35394
 PhoneNumber : 0641-94364-0
 FaxNumber : 0641-94364-99
 EmailAddress : patente@transmit.de

<110> OrganizationName : TransMIT Gesellschaft für Technologietransfer mbH

Application Project

<120> Title : Verfahren zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels
 <130> AppFileReference : unknown
 <140> CurrentAppNumber : DE 10346487.5
 <141> CurrentFilingDate : 2003-10-02

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
 <400> PreSequenceString :
 tcggtcagag gtagctaca acgtgcgtt gct 33
 <212> Type : DNA
 <211> Length : 33
 SequenceName : hgd1
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd1:
 <221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
 <222> LocationFrom : 1
 <222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
 <400> PreSequenceString :
 ggctacgag gtagctaca acgactgctc ggt 33
 <212> Type : DNA
 <211> Length : 33
 SequenceName : hgd2
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd2:
 <221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
 <222> LocationFrom : 1
 <222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
 <400> PreSequenceString :

ggcggcgtag gctagctaca acgagacc tg ctc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd3
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd3:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ctcgggtcag gctagctaca acgactgggt agc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd4
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd4:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tcctctgcag gctagctaca acgacggggt cct
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd5
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd5:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
actctgcaag gctagctaca acgatctcg agc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd6
SequenceDescription :

33

Feature**Sequence: hgd6:**

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gggcgacgag gctagctaca acgatctgca att

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd7

SequenceDescription :

Feature**Sequence: hgd7:**

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

aaggggcgag gctagctaca acgagactct gca

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd8

SequenceDescription :

Feature**Sequence: hgd8:**

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

aaaacgggag gctagctaca acgacagggt gta

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd9

SequenceDescription :

Feature**Sequence: hgd9:**

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

agaataaaag gctagctaca acgaggacc agg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd10

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd10:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

atggcagaag gctagctaca acgaaaaacg gga

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd11

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd11:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

aactggtag gctagctaca acgaggcaga ata

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd12

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd12:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
atccaaaaag gctagctaca acgatggta tgg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd13
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd13:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
agggaaagag gctagctaca acgaaaaaat cca 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd14
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd14:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA.
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ttttaaaaag gctagctaca acgatatctt gga 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd15
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd15:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gcccccccgag gctagctaca acgaggaaag gct 33

<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd16
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd16:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gttgaatgag gctagctaca acgattgcgt tcg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd17
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd17:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gtcgttgaag gctagctaca acgagatttg ctt 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd18
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd18:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggcccggaag gctagctaca acgaccggcg gcg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd19
SequenceDescription :

Feature**Sequence:** hgd19:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tcacctccag gctagctaca acgaggcctc ggc

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd20

SequenceDescription :

Feature**Sequence:** hgd20:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

cggccgttag gctagctaca acgactccat ggc

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd21

SequenceDescription :

Feature**Sequence:** hgd21:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ggggcttag gctagctaca acgaccagcg cg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd22

SequenceDescription :

Feature**Sequence:** hgd22:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

cgttgcacg gctagctaca acgaggcggg gtg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd23

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd23:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ccgcgtccag gctagctaca acgagttagga gtg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd24

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd24:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

cagcggttag gctagctaca acgatgcgcc gcg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd25

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd25:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gcacatccag gctagctaca acgactcctc cggt
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd26
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd26:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
aaaagcacag gctagctaca acgaccacct cct
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd27
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd27:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
taaaaagcacag gctagctaca acgaaatccac ctc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd28
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd28:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gaccgtcgag gctagctaca acggataaaa aag
<212> Type : DNA

33

<211> Length : 33
SequenceName : hgd29
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd29:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ttgccttgag gctagctaca acgacgtcga tgt 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd30
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd30:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
agggccggag gctagctaca acgagtgggt gcc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd31
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd31:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tggccctgag gctagctaca acgacgagtt tcc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd32
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd32:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
acctctgcag gctagctaca acgacgtggc cct
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd33
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd33:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cgaggaggtag gctagctaca acgactctgc acc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd34
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd34:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggccggcacag gctagctaca acgactggct ccc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd35
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd35:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33

Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cgggcggcag gctagctaca acgaaacctgg ctc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd36
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd36:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
agggatccag gctagctaca acgagaagca gag 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd37
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd37:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggttagggag gctagctaca acgaccatga agc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd38
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd38:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggctgagag gctagctaca acgatccagg ggg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd39
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd39:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gtggatggag gctagctaca acgagtctg gag 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd40
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd40:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cgtggatggag gctagctaca acgaggacgt ctt 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd41
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd41:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggggttagag gctagctaca acgaggagag ggg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33

SequenceName : hgd42
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd42:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

```
<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggaggaggag gctagctaca acgagaggcc ggg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
      SequenceName : hgd43
      SequenceDescription :
```

Feature

Sequence: hgd43:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gcccccccgag gcttagctaca acgaaaggag gag 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd44
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd44:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

```
<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ccggggagag gctagctaca acgagtcctt cgg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
    SequenceName : hgd45
    SequenceDescription :
```

Feature

Sequence: hgd45:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggacagcgag gctagctaca acgagggtcc ggg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd46
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd46:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tgggtggag gctagctaca acgaagcgat ggg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd47
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd47:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cttggggcag gctagctaca acgatcttc tcg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd48
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd48:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cacctggtag gctagctaca acgattggagg cac
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd49
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd49:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gcagggcag gctagctaca acgactggta ctt
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd50
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd50:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ccagttcag gctagctaca acgagctgtc ggg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd51
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd51:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :
gtgggacgag gctagctaca acgatccagg ttc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd52
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd52:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggagtgggag gctagctaca acgagactcc agc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd53
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd53:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
atgctccag gctagctaca acgaggaggat ggg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd54
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd54:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggcggtcag gctagctaca acgagctgcc acg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd55

33

SequenceDescription :**Feature****Sequence:** hgd55:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gaggctccag gctagctaca acgaccaggg cg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd56

SequenceDescription :

Feature**Sequence:** hgd56:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gtgggtcgag gctagctaca acgagaggag gct

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd57

SequenceDescription :

Feature**Sequence:** hgd57:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

agggttgtgag gctagctaca acgagggttg gtg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd58

SequenceDescription :

Feature**Sequence:** hgd58:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
actcgggcag gcttagctaca acgagtaggg cg... 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd59
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd59:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

```
<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggagctgtac gctagctaca acgtatccggc acg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
    SequenceName : hgd60
    SequenceDescription :
```

Feature

Sequence: hgd60:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

```
<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggacttgcag gctagctaca acgaccgaag ccg
33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
    SequenceName : hgd61
    SequenceDescription :
```

Feature

Sequence: hgd61:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggccctggag gctagctaca acgattgcac ccg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd62
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd62:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tgtgctggag gctagctaca acgacgggcc ttg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd63
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd63:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gttcacacag gctagctaca acgatccctg cct
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd64
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd64:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :

cagttcacatg gcttagtaca acgtaccc tgc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd65
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd65:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cacagttcag gcttagtaca acgtaccc cct 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd66
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd66:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gttgccccag gcttagtaca acgtaccc cac 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd67
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd67:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tcggcccgag gcttagtaca acgtaccc gtc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : hgd68
 SequenceDescription :

Feature**Sequence:** hgd68:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

cccggtccag gctagctaca acgactcgcc gcc

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd69

SequenceDescription :

Feature**Sequence:** hgd69:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ggcggtgcag gctagctaca acgaaggtag tgt

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd70

SequenceDescription :

Feature**Sequence:** hgd70:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tggcttctag gctagctaca acgaggcctc gtc

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td1

SequenceDescription :

Feature**Sequence:** td1:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gggctctgag gctagctaca acgagcctgg ctt

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td2

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td2:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gggaccccgag gctagctaca acgacggagc ccg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td3

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td3:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ggggggggag gctagctaca acgaccacc gga

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td4

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td4:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggcgggggag gctagctaca acgaccgagg gcc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td5
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td5:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggcgtgggag gctagctaca acgagggcag gga 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td6
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td6:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cgtcgaggag gctagctaca acgacogccc ctc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td7
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td7:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggctggcag gctagctaca acgactcccc gta 33

<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td8
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td8:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cgatccccag gctagctaca acgaccgggg cgg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td9
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td9:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gtcccacgag gctagctaca acgagccat ccg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td10
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td10:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ccggctccag gctagctaca acgagatgcc cat 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td11
 SequenceDescription :

Feature**Sequence:** td11:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tctccgaag gctagctaca acgacggct cca

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td12

SequenceDescription :

Feature**Sequence:** td12:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ccgtcagcag gctagctaca acgagtctcc gca

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td13

SequenceDescription :

Feature**Sequence:** td13:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tccccggcag gctagctaca acgacggctc ggt

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td14

SequenceDescription :

Feature**Sequence:** td14:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

cccccgcgag gctagctaca acgagctcggt cg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td15

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td15:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gttagggagag gctagctaca acgaccagg ctg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td16

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td16:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gggcggggcag gctagctaca acgacaaggc gcc

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td17

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td17:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cgggaaggag gctagctaca acgatcgccc gcg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td18
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td18:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tagtcctcag gctagctaca acgagccgc ccg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td19
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td19:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tccccgacag gctagctaca acgactccag tcc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td20
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td20:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ttccccgag gctagctaca acgaaccctcc agt 33
<212> Type : DNA

<211> Length : 33
SequenceName : td21
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td21:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tgagcgcgag gctagctaca acgacacctcg ttt
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td22
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td22:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggaccacaaag gctagctaca acgaagggtgg ttg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td23
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td23:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cttggaccag gctagctaca acgaaacagg tgg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td24
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td24:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
aaacttggag gctagctaca acgcacacaac agg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td25
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td25:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ctgattaaag gcttagctaca acgattggac cac 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td26
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td26:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

```
<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tggtgctgag gcttagctaca acgtataaact tgg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
    SequenceName : td27
    SequenceDescription :
```

Feature

Sequence: td27:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33

Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tgatgatcg gctagctaca acgactctgt ctg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td28
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td28:
<221> FeatureKey : DNazyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tggtgatgag gctagctaca acgacatctc tgt 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td29
 SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gcttggtagag gctagctaca acgagatcat ctc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td30
 SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
atgggaacag gctagctaca acgaccgccc tcc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td31
 SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gaatggaaag gctagctaca acgaatccgc cgt 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td32
 SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tgacaggaag gctagctaca acgaggaaac atc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td33
 SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
agtaaatgag gctagctaca acgaaggaat ggg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td34
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td34:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cacagtaaag gctagctaca acgagacagg aat 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td35
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td35:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gccccggccag gctagctaca acgaagtaaa tga 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td36
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td36:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

```
<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ccacaaaacag gtagctaca acgacctgt a gtg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
      SequenceName : td37
      SequenceDescription :
```

Sequence

```
<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gtccacaaaag gcttagctaca acgaaatcctg tag
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
    SequenceName : td38
    SequenceDescription :
```

Feature

Sequence: td38:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

```
<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ccacgtccag gctagctaca acgaaaaacat cct
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
    SequenceName : td39
    SequenceDescription :
```

Feature

Sequence: td39:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDS.Ipin : No

Sequence

```
<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ccaagaccaggcttagctacaacgagtcacaaa
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
    SequenceName : td40
    SequenceDescription :
```

Feature**Sequence: td40:**

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ccaccaagag gctagctaca acgacacgtc cac

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td41

SequenceDescription :

Feature**Sequence: td41:**

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gctggttccag gctagctaca acgacacaagac cac

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td42

SequenceDescription :

Feature**Sequence: td42:**

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gctctggtag gctagctaca acgacgcacag tgg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td43

SequenceDescription :

Feature**Sequence: td43:**

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ctgcaccocag gcttagctaca acgattgccg ctc

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td44

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td44:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

cacactgcag gcttagctaca acgaccactt gcc

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td45

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td45:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

cttccacacag gcttagctaca acgatgcacc cac

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td46

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td46:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gcctttccag gctagctaca acgaaactgca ccc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td47
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td47:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ttcctggcag gctagctaca acgagctgcc ctc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td48
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td48:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gtggacgttag gctagctaca acgaaaggcg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td49
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td49:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ccgggtggag gctagctaca acgagtacag gcg 33

<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td50
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td50:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cctggcgac gctagctaca acgaccatgt cgc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td51
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td51:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
caaatgaaag gctagctaca acgattccgt gcg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td52
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td52:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tttcccaaag gctagctaca acgagaaaact tcc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td53
SequenceDescription :

Feature**Sequence:** td53:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

attgtggag gctagctaca acgagccccc ttg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td54

SequenceDescription :

Feature**Sequence:** td54:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tgggtcacag gctagctaca acgatgttgg acg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td55

SequenceDescription :

Feature**Sequence:** td55:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tctgggtcag gctagctaca acgaaattgtt gga

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td56

SequenceDescription :

Feature**Sequence:** td56:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gcacaatcag gctagctaca acgactgggt cac

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td57

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td57:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ggagcacaag gctagctaca acgacatctg ggt

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td58

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td58:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

actggagcag gctagctaca acgaaatcat ctg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td59

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td59:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
atggagggag gctagctaca acgatggagc aca
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td60
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td60:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tggtaatcg gctagctaca acgaggagg act
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td61
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td61:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggcgttag gctagctaca acgattatgg agg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td62
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td62:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tcaacgatag gctagctaca acgagcagcc ggg
<212> Type : DNA

33

<211> Length : 33
SequenceName : td63
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td63:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cctcaacgag gctagctaca acgaatgcag ccg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td64
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td64:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tcacctcaag gctagctaca acgagatgtg cag
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td65
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td65:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cgtcgttcag gctagctaca acgactaac gat
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td66
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td66:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin ; No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gtaaagatag gctagctaca acgagcgtgt tgg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td67
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td67:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
aagtaaaagag gcttagctaca acgaaatgcgt gtt 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td68
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td68:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggcaatgaag gcttagctaca acgtatggtt tct 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td69
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td69:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33

Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tcacggcaag gctagctaca acgagaactg ggt 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td70
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td70:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
aggcagtcat gctagctaca acgaggcaat gaa 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td71
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td71:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
atctcgccag gctagctaca acgatctggt agg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td72
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: td72:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gctgagtaag gctagctaca acgactcgcc att
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td73
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td73:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tattatcaag gctagctaca acgatttcag ctg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td74
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td74:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggtttag gctagctaca acgacaattt tca
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
 SequenceName : td75
 SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td75:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
aagggttag gctagctaca acgatatcaa tt
<212> Type : DNA
<211> Length : 33

33

SequenceName : td76
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td76:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

```
<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ctcccgaaag gcttagtaca acgacccttt gca
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
    SequenceName : td77
    SequenceDescription :
```

Feature

Sequence: td77:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

```
<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gtacatggag gctagtcata acgatcaaag ttc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
    SequenceName : td78
    SequenceDescription :
```

Feature

Sequence: td78:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cgcccccgtggagaggaaagccccgagactgcgcgcgcctgcgggacggggcgtagaaggccaggcgtcagagccccggctccggtg
gggtccccccaccgggccccctcggttccccccgcggatcccatcccaacgcgaccccttcgcgcgcggaggggcggttcctc
gacggctacgggaagggtccagccccccggatgggcattgtggagccgggtcgagacatgtcgtacggcaccgaggcgatggcg
gggagcgcacgaggggccgggcgcctggcgccgaccgcacccgcacttctacccggagccggcgccgaggacgcggacgagcg
cgccccggcgccgcgcctgggtctccctacccggggggcgcccttgtgcggcccccccgccgagccgttcctggagccctacgcctaccccgcc
gcgcaccccgaggggccggctccccggcgccggcgagtccctcccgccgcggacgcggagggtctacccggccgcagggtctac
gcgcggcccgaggccgcgcggccggctacccggggccgcgtaggactacgcgtaccccgccggactggagggtgtcgggaaaactgag
ggtcgcgtcaacaaccacctgtgtggccaaatcagcaccagacagagatgtatcatcaccaaaqcggqacggcgatgtcccaatt

cctgtcatttacttgtggccgggctggagccccaccagccactacaggatgttgtggacgtggctttggaccacgcaccactggcggtaccag
 agcggcaagtgggtcagtgaaaggccgaggcagcatgccaggaaaccgcctgtacgtccaccggactccccaaacacaggag
 cgcactggatgcgcaggaaactaaagctacaacaacaaggggcgtccaacaatgtgacccagatgattgtgctc
 cagtccctccataagtaccagccccggctgcataatcgtaggtgaacgcacggagagccagaggcgcctgcaacgcctccaacacgcctat
 cttaactttcaagaaaaccagttcattgcgtacigcttaccagaatgcggagatattactcagtgaaaatgtataataacccttgc当地
 attcgggagaacttgttccatgttgcacaccatctgttgcacaccagcalcccctccgcgtggaccactgtcaattccctggggagatcacta
 ctccctccatcccaaccatgttccatccgcgttccatccgcgttccatccgcgttccatccgcgttccatccgcgttccatccgcgttcc
 ggggccccccgggaccacagctatgaggctgaggctcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc
 actaccggccggc
 ccctatgcggactctgcctatggaaaccggccctggaggctcagaggacggggaccagaggaccagggtcccccctatggactga
 gattggcccccattccggccggatccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttcc
 cagtcctccctgtggggcccttccttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttcc
 ggaacagaaaacagtt
 <212> Type : DNA
 <211> Length : 2588
 SequenceName : T-bet
 SequenceDescription :

Feature

Sequence: T-bet:

<221> FeatureKey : td54 bindingsite
 <222> LocationFrom : 952
 <222> LocationTo : 970
 Other Information :
 CDSJoin : No

Feature

Sequence: T-bet:

<221> FeatureKey : td69 bindingsite
 <222> LocationFrom : 1096
 <222> LocationTo : 1114
 Other Information :
 CDSJoin : No

Feature

Sequence: T-bet:

<221> FeatureKey : td70 bindingsite
 <222> LocationFrom : 1100
 <222> LocationTo : 1118
 Other Information :
 CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

cggccgcgtg gagaggaagc ccgagagctg cccgcgcct gcccggcggag ggctagaag	60
ccaggcgtca gagccgggc tccgtgggg tcccccaccc gcccgcggg tccccgc	120
cctgctccct gctatccca gcccacgcga ccctctcgcg cgccgggggg cgggtctcg	180
acggctacgg gaagtgcga gcccggcccg gatggcgtc gtggagccgg gtggggaga	240
catgctacgg ggcacccgac cgatgcgggg gagcgcacgc ggcgggggc ctggcgcga	300
cccgcagcag cgctacttcc accccggagcc gggcgcgcag gacgcggacg agcgtcg	360

gggcgccgacg ctggggctc cttaccggg gggccgcctt gtgcggccc cggcgagccg 420
 cttcttgg a gctta cggcc acccgcgcg accccaggcg gcccgc tcc cggcgccggg 480
 cgagtcctc cccggccccg cggacgcga gggcttccag cccggcgagg gctacgcgc 540
 cccggaccgg cggccggggc tctaccggg gcccgttag gactacgcgc taccggggg 600
 actggagggt tgccccaaac tgagggtcgc gctcaacaac caccgttgtt ggccaagg 660
 taatcagcac cagacagaga tgatcatcac caagcaggga cggcgatgt tccattcc 720
 gtcatttact gtggccggg tggagccac cagccactac aggttgtt tgacgttgtt 780
 ctgggtggac cagcaccact ggcgttacca gagcggcaag tgggtgcgtt gtggaaaggc 840
 cgagggcagc atgcccaggaa accgcctgtt cgtccacccg gactcccccac acacaggagc 900
 gcactggatg cggccaggaaat ttcatggaaactaaag ctcacaaaaca acaagggggc 960
 gtccaaacaat gtgaccaga tgatgtgtt ccagtccctc cataagtacc agcccccgtt 1020
 gcatatcggtt gaggtgaacg acggagagcc agaggcagcc tgcaacgcctt ccaacacgc 1080
 tatcttactt tcacaagaaaa cccagttcat tgccgtact gcctaccaga atgcccggat 1140
 tactcagctg aaaatgtata ataaccctt tgccaaaggat ttccgggaga acttttgatc 1200
 catgtacaca tctgttgaca ccagcatccc ctcccccctt ggacccaaact gtcattcc 1260
 tggggagat cactactctc ctctccatcc caaccagttt cctgttccca gccgcttcta 1320
 cccgcacctt ctggccagg cgaaggatgtt ggttcccccag gcitactggc tggggggcccc 1380
 cgggaccac agctatgggg ctgagttcg agcagtcgc atgaaggctt cattcttgc 1440
 ctctggccctt gggcccacca tgcctacta ccgaggccag gaggcttggg caccctggagc 1500
 tggctggccctt gtggccacccca agtaccctcc caagatgggc cggggccaggtt ggttgcggcc 1560
 tatgoggactt ctggccatgg aaccggggcc tggaggctca gaggacggg gaccagagga 1620
 ccagggtcccccccttggacttggat tggcccccattt cggccggaaat ccagtgttcc 1680
 aggactgggg gaaggagact ctaagaggag ggcgtgtcc ccctatccctt ccagtggat 1740
 cagctccctt cctgttgggg ccccttctcc ttgtataag gaagctgaag gacatgttta 1800
 taactatttt cccaaacttggat cagatgacat gatgaaaggaa acagaaaacag ttttattttt 1860
 tggaggaca ccgactaaattt tggaaacggg atgaaggact gagaaggccc cccgtccctc 1920
 tggccctctt ctgtttagt tgggttggg gaagtggggc tcaagaaggaa ttttgggggtt 1980
 caccagatgtt ccctggccccc acgttggaaat cttggaggggg tttcccttgc ccccatccctc 2040
 tggccctactt acatgtgtt acctgggtgtt ggcgttgc tttgtttcc acgttggagaa 2100
 aagaagacaa gaaagtcttgc ggcgttgc acgttttgc atctgttggg tgggggggtt 2160
 cagggttggg acatggggc aggagactcc acitttccctt ccgttacagt aaacttcaac 2220
 cttttgcgtt gcatgtgtttaatcccttgc tccaaaaga acaaatacac gtatgttata 2280
 accatcagcc cggccagggttcc agggaaaggaa ctcacccgttgc ttggacagcc tggccctgggc 2340
 tcccccgttccaaacacagt ggggttgc gaaaaggggc tggaaaggggg ggaatggggcc 2400
 acatctcaag aagcaagata ttgttgcgtt tgggttgcgtt tgggttgcgtt 2450

<212> Type : DNA

<211> Length : 2450

SequenceName : T-bet_2

—

Sequence: T-bet_2:

<221> FeatureKey : td54 b

<222> LocationFrom : 9

22> LocationTo : 97

Other Informa

— 2 —

Sequence: T-bet_2:

<221> FeatureKey : td69 bi

<222> LocationFrom : 10

22> LocationTo : 11

Other Information

1

Sequence Test 2

Sequence: T-bet_2:

<222> LocationFrom : 1100

<222> LocationTo : 1118

Other Information :

CDSJoin : No

Feature

Sequence: T-bet_2:

<221> FeatureKey : mutation

<222> LocationFrom : 134

<222> LocationTo : 134

Other Information :

CDSJoin : No

Feature

Sequence: T-bet_2:

<221> FeatureKey : mutation

<222> LocationFrom : 310

<222> LocationTo : 310

Other Information :

CDSJoin : No

Feature

Sequence: T-bet_2:

<221> FeatureKey : mutation

<222> LocationFrom : 1399

<222> LocationTo : 1399

Other Information :

CDSJoin : No

Feature

Sequence: T-bet_2:

<221> FeatureKey : mutation

<222> LocationFrom : 1556

<222> LocationTo : 1556

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ggcgccgtct tgatactttc agaaaagaatg cattccctgt aaaaaaaaaaa aaaaaaatact 60
gagagagggg gagagagaga gaagaagaga gagagacgga gggagagcga gacagagcga 120
gcaacgc当地 ctgaccgagc aggtcgtagc ccggccgc当地 ctccctcttct ctgctcttcg 180
ctaccagggt gaccggagga ggactccgc ctccgagcgg ctgaggaccc cggtgcaag 240
gagcctggct cgcagaatgg cagagtgc当地 gccc当地 tttt acaacctggt cccgttttat 300
tctgccc当地 ccagtttttgc gattttttgc ttccccctct tctcttgc当地 aaacgacccc 360
tccaagataa tttttaaaaaa accttctct ttgctcacct ttgctccca gccttcccat 420
ccccccaccg aaagcaaatac attcaacgc当地 cccgaccctt cc当地 acggcag gagccccccg 480
acctccaccg cggaccgccc tccctccccc cggccgggtt cggggcccg cggagggcgg 540
cgagcacgc当地 cgaggccatg gaggtgacgg cc当地 accggccgg cggctgggtt agccaccacc 600
acccccc当地 gctcaacggg cagcaccggg acacgc当地 cccggcc当地 agccactctt 660
acatggacgc当地 ggc当地 cggc当地 aggtggta tggtttt aacatgc当地 720
gtcaaggcaa ccacgtcccg cc当地 tactacgc gaaactcggt caggccacgc gt当地 gaggtt 780
accctccgac cc当地 acggg aggccagggtt gccgccc当地 tt当地 ctat ggatccctac 840
ctggcttggaa cggccggaaa gcccttggca gccaccacac cc当地 cccccc当地 tggatctca 900
gccccctcttca caagacgtcc atccaccacg gctccccc当地 gcttaccccc 960
cgccctcgcc当地 ctcccttgc tggggggcc acgocagccc gc当地 acccttccgc当地 1020

<212> Type : DNA

<211> Length : 2399

SequenceName : GATA-3_1

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tcccagccct cccatcccccc caccgaaaggc aatcatcata acgacccccc accctccgac 60
 ggcaggagcc ccccgacctc ccaggcgacgc cgcccttccc tcccccgcgc ggttccgggc 120
 cggcgcagag ggccgcacga cagccgaggc catggagggt acggccggacc agccgcgtg 180
 ggtgagccac caccaccccg cctgtctcaa cgggcagcac cccggacacgc accacccggg 240
 cttcagccac ttctatcatgg acgcggcgca gtacccgtg cccgaggagg tgatgtgtct 300
 tttaaacatc gacggtaaag gcaaccacgt cccgcctac tacgaaaact cggtcaggc 360
 cacggtgca aggttacccctc cgaccacca cgggagccag gtgtccgc cccctctgtct 420
 tcatgtatcc ctacccctgca tggacggcgca aaaaaggctg ggcagccacc acaccgcctc 480
 cccctggaaat ctacggccct ttcacaaagac gtccatccac cacggctccc cggggccct 540
 ctccgcttac ccccccggcct cgtcccttc ctttgtccggg ggcacgcaca gccccacact 600
 cticaccccttc cccggccaccc cggcgaaggaa cgttcccccgg gaccatcgc tgtccaccc 660
 aggctcgccc ggctcgccc ggcaggacga gaaagagtgc ctcaagtacc aggtgcct 720
 gccccgacagc atgaaggctg agtgcgtccca ctcccggtgc agcatgaccg ccttgggtgg 780
 agectccctc tcgacccacc acocccatcac cacctacccg cctactgtc ccgagttacag 840
 ctccggactc ttccccccca gcagcctgtt gggcggtcc cccacccggc tggatgcaaa 900
 gtccaggcccc aaggccccggt ccagcacagg cagggagtgt gtgaactgtg gggcaaccctc 960
 gaccccactg tggcgccggat atggcacggg acactacccgt tgcaacgcct ggggctcta 1020
 tcacaaaatg aacggacaga accggccctt cattaagcccc aagggaaaggc tgcgtcgagc 1080
 caggagagca gggacgtccct gtgcgaactg tcaagaccacc acaaccacac tctggaggag 1140
 gaatgcataat ggggacccctg tctgcataatgc ctgtgggtct tactacaage ttccacaatat 1200
 taacagaccc ctgactatga agaaggaaagg catccagacc agaaaaccgaa aatgtcttag 1260
 caaatccaaa aagtgcaaaaa aagtgcataatgc ctcaactggag gacttccca agaacagctc 1320
 gtttaccccg gccgcctct ccagacacat gtccctccgt agccacatct cggccctcgt 1380
 ccactccagc cacatgtca ccacggccac gccgtatcgc cccatcca gctgtccct 1440
 tggaccacac cacccttcca gcatggtcac cggcatgggt tagagccctg ctgcgtgtc 1500
 acagggccccc cagcgagagt ccctgcgtc ctttcgtact tgcatgtt caggagcgt 1560
 atcatgtatgc ctaaacgcga tggatataatg ttgtatgaaagg cagaaggaa aattatgtt 1620
 gccacttgc aaaggagctc actgtgggtt ctgtgttcca accactgaat ctggacccca 1680
 tctgtatgcataatg agccatctg actcatatcc cttatataac agggtcttaa gtgtgtgaa 1740

aaaaaaaat cctgaacatt gcatataact tatattgtaa gaaatactgt acaatgact 1800
tatgtcatct gggtagctgt aaggcataa ggatgccaag aagttaagg aataatggag 1860
aaatagtgtg gaaattaaga agaaaactagg tctgtatcc aatggacaa actgcagg 1920
tttgttccit tcactggcca cagttgttg atgcattaaa agaaaataaa aaaaagaaaa 1980
aagagaaaaag aaaaaaaaaag aaaaaagttg taggcgaatc atttgttcaa agctgtggc 2040
ccitctgcaaa ggaatatacca gtctggca atcagtttgc ccgttcacca gtggccattg 2100
agggtttcg agagccttt tctaggccca catgtttgt gaacaaggcc ctgtatgtt 2160
tgttttgtatg tataatttcaa agcaccaaaaa taagaaaaaga tgttagattt ttcatcata 2220
ttatcacagac cgaacigtg tataaaattt ttatctgtca gtcttaagaa ctgcatttt 2280
tcgttttgtt gttcaatat ttcccttc tctcaattt cggttgaata aactagatta 2340
catttcgtttt qcaaaaaaaaaaaaaa 2365

<212> Type : DNA

<211> Length : 2365

SequenceName : GATA-3 2

SequenceName : GATC
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ggccgcgtt tgatacttc agaaaagaatg cattccctgt aaaaaaaaaaa aaaaaaaaaat 60
actggagag ggagagagag agaagaagag agagagacgg aggagagcgc agacagagcgc 120
acaacgc当地 tctgaccgg caggctgtac gcccgcct cctcccttc tctgcttc 180
gttacccagg tgaccggagg agggactccg cttccggagcg gctgaggacc cccgtgcaga 240
ggagccgtgc tcgcagaatt gcagatcgt cggcccttt tacaacctgg tcccggttta 300
tttgc当地 cccagttttt ggatTTTGT ctcccccttc ttcttgc taaacgacc 360
ctccaagata attttaaaaaacctctt cttgc当地 tttgctccc agccctccca 420
tccccccacc gaaagcaaat cattcaacga cccccc当地 cccgacggca ggagcccccc 480
gaccctccag gccggaccgc cttccccc当地 gcgccgggtt tccggcccg gcgagaggc 540
gtagacacag ccgaggccat ggagggtacg gggaccacg cgc当地gggtt gagccaccac 600
ccccccgc当地 tgctcaacgg gcagcacccg gacacgcacc accccggccct cagccactcc 660
tacatggacg cggccgc当地 cccgctccgg gaggagggtgg atfgctttt taacatcgac 720
ggtaaggca accacgtcc gccc当地actac ggaactccg tcaaggccac ggtc当地agg 780
taccctccag cccaccacgg gagccagggt tgccccc当地 ctctgcttca tggatccctc 840
cttggcttga cggccggccaa gccc当地ggca gccaaccacac cgccccc当地 tggatctca 900
gcccccttc当地 caagacgtcc atccaccacg gctccccc当地 gcccccttc当地 gtc当地ccccc 960
cgccctctc当地 ctcccttgc当地 tggggggcc acgccc当地 gcaacccttc当地 accctccgc 1020
ccccccccc当地 gaaggacgtc tccccccgacc catcgcttc cacccccc当地 tggccggct 1080
cgccccc当地 ggacggaaaa gagtgcttca agtaccagg tccctgccc gacagcatga 1140
agctggatgc gccccactcc cgtggc当地ca tgaccggccctt gggggagcc tccctgctga 1200
ccccaccaccc catcaccaccc tacccccc当地 acgtgccc当地 gtacagctcc ggactctcc 1260
ccccccaggag cctgtggcc ggc当地ccca cccgcttccg atgcaactcc aggccccaaagg 1320
ccccggccat cacagaaggc agggagggtg tgaactgtgg gccaaccctcg accccactgt 1380
ggggccgaga tggcacccgg aactacctgt gcaacgc当地 cgggctctat cacaatggaa 1440
acggacagaaa cggccccc当地 attaaggccca agcgaaggct gtctgc当地 aggagagcag 1500
ggacgtctt tgcaactgtt cagaccacca caaccacact ctggaggagg aatgccaatg 1560
gggaccctgt ctgcaatgcc tttggctct actacaactgt tcacaatattt aacagacccc 1620
tgactatgaa gaagggaggc atccagacca gaaaaccggaaa aatgtcttagc aatccaaaaa 1680
agtcaaaaaa agtgc当地tgac tcaactggagg acttcccaa gaaacagctcg tttacccgg 1740
ccggcccttc当地 cagacacatg tccctccctt当地 gccacatcc gccc当地ccg caccggcc 1800
acatgtctgac caccggccacg ccgtatccacc cgc当地atccag cctgtctt当地 ggaccacacc 1860
accctccatg catgttccacc gccatgggtt agagcccttc当地 tgatgtccacc agggccccca 1920
gccc当地ggatcc ctgc当地gtcc tttcgacttg ctttttgc当地 ggagc当地gtt catgaaacgcct 1980
aaacgc当地gtt gatataatgtt tttgaaggca gaaacaaaatg tttatgttgc cactttgc当地aa 2040
aggagctcac ttttgttgc当地 tttgttccaaac cactgtatctt ggaccccttc当地 tttgttgc当地aa 2100
ccatctgtac tcatatcccc tatttaacag ggtctctatg gttgtggaaa aaaaaaaatgc 2160
tgaacatgtc atataacttta tatttttttgc当地 aatgttgc当地 aatgttgc当地 tttgttgc当地aa 2220
gttgc当地gtt ggc当地atgtc当地 aatgttgc当地 aatgttgc当地 tttgttgc当地aa 2280
aatttggaaa aatgttgc当地 tttgttgc当地 aatgttgc当地 aatgttgc当地 tttgttgc当地aa 2340
actggccacca gtttttgc当地 gcaatggaaa aatgttgc当地 aatgttgc当地 aatgttgc当地aa 2400
aaaaaaatggaaa aatgttgc当地 gcaatggaaa aatgttgc当地 tttgttgc当地 tttgttgc当地aa 2460
ataccatgtc gggcaatccatg ttttaccggccctt caccatgtc当地 ctttttttgc当地 aatgttgc当地aa 2520

cttttcttag gcctacatgc ttgtgaaca agtcccgta attgtgttt gtatgtataa 2580
ttcaaagcac caaaaataaga aaagatgtag attatttca tcatattata cagaccgaac 2640
tgttgtataa atttatttac tgctagtctt aagaactgtct ttcttcgtt tgttgttc 2700
aatatttcc ttctctctca atttcgg 2728

<212> Type : DNA

<211> Length : 2728

SequenceName : GATA-3_3

SequenceDescription :

Feature

Sequence: GATA-3_3:

<221> FeatureKey : hgd40 bindingsite

<222> LocationFrom : 909

<222> LocationTo : 927

Other Information :

CDSJoin : No

Feature

Sequence: GATA-3_3:

<221> FeatureKey : mutation

<222> LocationFrom : 57

<222> LocationTo : 57

Other Information :

CDSJoin : No

Feature

Sequence: GATA-3_3:

<221> FeatureKey : mutation

<222> LocationFrom : 59

<222> LocationTo : 59

Other Information :

CDSJoin : No

Feature

Sequence: GATA-3_3:

<221> FeatureKey : mutation

<222> LocationFrom : 69

<222> LocationTo : 69

Other Information :

CDSJoin : No